

1958

Wiltraut Kloster

AUS DER MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MAINZ

Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Voit

DIE LEBERFUNKTIONSPRÜFUNG MIT DER
GALAKTOSEPROBE IN DER MODIFIKATION
NACH LUDWIG UND STREHLER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von
WILTRAUT KLOSTER

MAINZ 1958

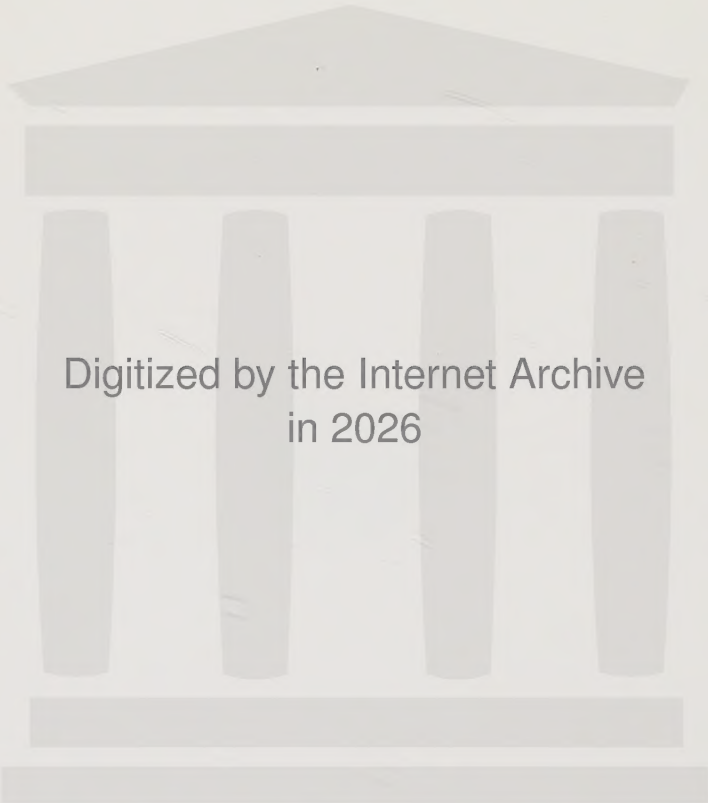


Dekan: Prof. Dr. med. Heinz Lossen

Referent: Prof. Dr. med. Helmut Gros

Korreferent: Prof. Dr. med. Kurt Voit

Datum des Diploms 29. Okt. 1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALT

	Seite
EINLEITUNG	1
DIE PROBLEMATIK DER PHYSIOLOGISCHEN UND EXPERIMENTEL- LEN GRUNDLAGEN DER LEBERFUNKTIONSPROBEN	2
LEBERFUNKTIONSPROBEN UND KLINIK	3
LEBERFUNKTIONSPROBEN UND LEBERPUNKTION	6
EINTEILUNG DER LEBERFUNKTIONSPROBEN	8
DIE FUNKTIONEN DER LEBER IM KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL UND IHRE PRÜFUNG DURCH KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL- TESTS	8
DIE PHYSIOLOGISCHEN GRUNDLAGEN DER GALAKTOSEPROBE . . .	11
Der intermediäre Galaktosestoffwechsel	11
Nervöse Einflüsse auf den Galaktosestoffwechsel	16
Hormonale Einflüsse auf den Galaktosestoffwechsel	17
1. Adrenalin	17
2. Nebennierenrindenhormone	18
3. Insulin	19
4. Thyroxin	21
Die physiologischen und pathologischen Vorgänge bei der Galaktoseresorption	22
Die Ausscheidung der Galaktose durch die gesunde und die kranke Niere	26
Die Galaktoseprobe bei fieberhaften Erkrankungen	31
EXOGENE BEEINFLUSSUNG DER GALAKTOSEPROBE	32
1. Nahrungsmittel	32
2. Alkohol	35
3. Medikamente	36

DIE HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER GALAKTOSEPROBE	37
DIE BEURTEILUNG DES DIAGNOSTISCHEN UND PROGNOTISCHEN WERTES DER GALAKTOSEPROBE IN DER LITERATUR	48
DIE PRÜFUNG DER MODIFIZIERTEN GALAKTOSEPROBE NACH LUDWIG UND STREHLER IN DER MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MAINZ	59
BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	60
ZUSAMMENFASSUNG	69
LITERATURVERZEICHNIS	73

EINLEITUNG

Die Leber als das größte parenchymatöse Organ des menschlichen Organismus ist der Sitz zahlreicher, sehr verschiedenartiger Funktionen. Durch ihr stark verzweigtes Gefäßnetz kann sie als Blutdepot dienen. Im intermediären Stoffwechsel der Kohlenhydrate, der Fette und des Eiweißes spielt sie eine entscheidende Rolle durch ihr Eingreifen an verschiedenen Stellen des Aufbaus, Abbaus und Umbaus von Körperbausteinen. Sie ist verantwortlich für die Bildung von Prothrombin, Fibrinogen und Heparin. Ferner dient die Leber als Speicher für Vitamine, besonders der B-Gruppe, und für Metalle. Sie entgiftet für den Körper schädliche Substanzen, die im Stoffwechsel entstanden sind oder von außen zugeführt werden. Mit der Sekretion der Galle scheidet die Leber Endprodukte des Stoffwechsels und einige körperfremde Substanzen aus, wirkt aber auch bei der Verdauung und Resorption von Fetten und fettlöslichen Substanzen mit. Schließlich ist die Leber eingeschaltet in die Regulation des Wasser- und Mineralstoffwechsels.

Aus diesen vielfältigen, lebenswichtigen Funktionen der Leber geht hervor, welche Bedeutung das frühzeitige Erkennen und die richtige Beurteilung von Leberkrankheiten hat. In ausgeprägten und typischen Fällen läßt sich die Diagnose im allgemeinen schon rein klinisch stellen. In vielen anderen, vor allem den anikterisch verlaufenden Lebererkrankungen ist die Diagnose meist recht schwierig. Das gleiche gilt auch für die praktisch wichtige Abgrenzung des Parenchymikterus vom Verschlüßikterus.

Als Hilfsmittel zur Klärung der Diagnose wurden in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Tests entwickelt, die durch Belastung einer für die Leber spezifischen Funktion Aussagen über die funktionelle Leistungsfähigkeit der Leber machen sollen. Während man zunächst glaubte, mit einer einzigen Funktionsprobe die Leberfunktion als Ganzes feststellen zu können, wies schon Steiger (1914) darauf hin, daß eine Funktionsprobe jeweils nur über eine Funktion Auskunft gibt. Rouillard (1928) hält eine gleichzeitige Störung aller Leberfunktionen für selten, "so daß man eher von funktionellen Insuffizienzen sprechen kann als von einer totalen funktionellen Insuffizienz". Staub (1931) nimmt ebenfalls Partialfunktionsstörungen an. Da es nach Martin (1948) unwahrscheinlich ist, daß eine einzelne Teilfunktion bei Lebererkrankungen stets in gleichem Maße und zu gleichen Zeitabschnitten in bestimmter Weise gestört ist, bietet sich als Möglichkeit zur Erfassung der

gesamten Leberfunktion nur die schon von Steiger angedeutete und heute fast allgemein anerkannte Lösung, durch gleichzeitige Durchführung von Funktionsproben für alle oder wenigstens mehrere bedeutenden Leberfunktionen ein wirkliches Bild der Leberinsuffizienz zu gewinnen.

DIE PROBLEMATIK DER PHYSIOLOGISCHEN UND EXPERIMENTELLEN GRUNDLAGEN DER LEBERFUNKTIONSPROBEN

Von jeder Leberfunktionsprobe muß gefordert werden, daß die von ihr untersuchte Funktion streng spezifisch für die Leber ist. Dieser Forderung stellen sich verschiedene Hindernisse entgegen. Die Erforschung der Funktionen der Leber bietet erhebliche Schwierigkeiten, da bei den verschiedenen Methoden zur Leberexstirpation und zur teilweisen Ausschaltung der Leber aus dem Kreislauf, wie Mann und Magath (1924/25) zeigten, oft nicht nur die Leber entfernt und geschädigt wird, sondern auch mehrere andere Organe und Organsysteme. Die auftretenden Symptome können daher nicht unbedingt auf die Leber bezogen werden. Aber selbst nach der Ausschaltung dieser Fehlerquellen durch Mann und Magath ist die Lebensdauer der leberexstirpierten Tiere so kurz, daß nur ein Teil der Funktionsstörungen sich voll ausbilden kann. Bei Versuchen an Durchströmungspräparaten oder Leberschnitten können durch die Lösung aus dem physiologischen Zusammenhang Änderungen der Leberfunktion auftreten. Trotz dieser Schwierigkeiten sind heute eine Reihe von Funktionen der Leber experimentell gesichert.

Bollman und Mann (1931/32) zeigten jedoch im Tierexperiment, daß auch ein Test, der fähig ist, Stoffwechselveränderungen zu messen, die nur von der Leber abhängig sind, einen Leberschaden häufig nicht anzeigt, da die Leber erstens eine außerordentlich starke Regenerationskraft hat und zweitens die Reserve der Leberfunktion so groß ist, daß Tiere bei diätetischer Vorsicht noch mit weniger als 20% ihres Lebergewebes lebensfähig sind. Nach diesen Untersuchungen dürfte man bei leichten Leberschäden keine positiven Ergebnisse der Leberfunktionsproben erwarten. In der Praxis sind die Ergebnisse jedoch günstiger, da durch diffuse Lebererkrankungen die Funktion mehr geschädigt wird als durch Destruktion einzelner Abschnitte (Osgood 1947, Gros 1951 a). Ferner weist Staub (1931) darauf hin, daß eine empfindliche Partialfunktion bei beginnenden Leberschäden schon isoliert geschädigt

sein kann. Er verweist außerdem auf die Möglichkeit, eine bestimmte Funktion zu belasten, so daß auch die Reserve beansprucht wird und Insuffizienzerscheinungen schon zu einer Zeit ermittelt werden, wo die Leber die normalen physiologischen Ansprüche noch bewältigt.

Die funktionelle Leistung der Leber ist jedoch nicht nur abhängig vom Zustand des Leberparenchyms. Schon Pollitzer (1911) macht darauf aufmerksam, daß "die accessorischen Momente, Durchblutung und nervöse Steuerung, Einfluß auf die geprüfte Leberfunktion ausüben". Baur (1950) betont, daß das Primat der Leber im intermediären Stoffwechsel nur relativ ist, und nennt als extrahepatische Faktoren, die die Leberfunktion beeinflussen, Konstitution, Disposition, Gewöhnung, Darmresorption, Nierenfunktion, extrahepatische Stoffwechselvorgänge, Fieber, Kreislaufverhältnisse, innere Sekretion, Stoffwechselzentren im Zwischenhirn und vegetativen Tonus. Hanger (1954) sieht in jeder Leberfunktion eine "over-all summation of integrated encym systems", die nicht nur vom Leberparenchym abhängt, sondern auch vom Vorhandensein spezifischer Metaboliten, von der Sauerstoffversorgung der Zellen, von fermenthemmenden oder -fördernden Faktoren und von der Aktivität anderer Organe des Körpers.

Darüber hinaus ist es am Menschen oft nicht möglich, in der Versuchsanordnung der Leberfunktionstests die Tätigkeit anderer Organe ganz auszuschalten. So werden z.B. bei oraler Verabreichung einer Testsubstanz die intestinalen Resorptionsbedingungen eine Rolle spielen, und bei intravenöser Gabe passiert ein Teil der Testsubstanz zuerst die Niere und kann hier teilweise ausgeschieden werden, ohne die Leber zu passieren.

Alle diese Umstände machen es verständlich, daß nach Popper und Schaffner (1950) bei allen Leberfunktionsproben in einem bestimmten Prozentsatz falsche positive und falsche negative Reaktionen vorkommen.

LEBERFUNKTIONSPROBEN UND KLINIK

In der Klinik werden heute routinemäßig bei jeder Erkrankung der Leber und der Gallenwege mehrere Leberfunktionsproben durchgeführt. Axenfeld und Nonnenbruch (1951) sehen darin die Gefahr einer "Überdiagnostik", die den Arzt, der die genauen physiologischen Zusammenhänge nicht übersieht,

eher zu einer falschen Beurteilung des Krankheitsbildes führt. Besinnen wir uns daher zunächst auf die Aufgaben der Leberfunktionsproben in der Klinik. Sie sollen

1. zur Klärung der Differentialdiagnose zwischen Verschluß- und Parenchymikterus beitragen,
2. einen Anhalt geben für den Grad der Leberschädigung,
3. die Ausheilung eines Krankheitsprozesses bzw. den Übergang in ein chronisches Stadium anzeigen,
4. den Verdacht auf eine latente Leberschädigung objektivieren,
5. den Erfolg der Therapie prüfen.

Wenn die Leberfunktionsproben trotz der oben aufgezeigten Problematik dem Arzt eine wertvolle Hilfe bei der Lösung dieser Fragen leisten sollen, so müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Mateer und seine Mitarbeiter (1947) sowie Zieve und Hill (1955) betonen die Bedeutung einer genauen Bestimmung der Normwerte an einer nicht zu kleinen Zahl von Gesunden. Greene (1950) fordert, daß die Leberfunktionsproben einfach in der Methode, spezifisch und empfindlich sein sollen. Einfache Tests lassen sich ohne den Aufwand eines großen Laboratoriums auch in kleineren Krankenhäusern und unter Umständen sogar vom praktischen Arzt durchführen. Außerdem verringern sie die Gefahr technischer Fehler. Die Spezifität soll möglichst hoch sein, Popper und Schaffner (1950) schreiben jedoch auch nicht-spezifischen Leberfunktionsproben einen informatischen Wert zu, wenn sie in ein System eingebaut werden, das auf den Beziehungen zwischen funktionellen und morphologischen Erscheinungen aufgebaut ist. In der Tat geben ja auch die unspezifischen Eiweißlabilitätsproben wertvolle Aufschlüsse, wenn eine Beeinflussung durch andere Krankheitsprozesse ausgeschlossen werden kann. Bei der Empfindlichkeit einer Probe ist nach Baur (1950) zu unterscheiden zwischen der Empfindlichkeit der Methode und der Empfindlichkeit der geprüften Funktion. So führt er an, daß die Kohlenhydratstoffwechselfunktionen empfindlicher sind als die Desaminierung und Harnstoffbildung. Ein empfindlicher Test ist nach Ivy und Roth (1943) zur Funktionsbestimmung besser geeignet wegen der großen Reserve der Leberfunktion. Dagegen stellt Staub (1947) fest, daß der Wert einer unspezifischen Leberfunktionsprobe für die Differentialdiagnose umso geringer wird, je empfindlicher sie ist. Darüber hinaus kann man Popper und Schaffner (1950) zustimmen, wenn sie angeben, daß auch ein spezifischer Test bei zu großer Empfindlichkeit un-

spezifisch wird, da er auch bei den geringen Änderungen der Leberfunktion positiv ausfällt, die bei fast jeder Erkrankung und sogar bei physiologischen Schwankungen auftreten. Ein Irrtum dieser Art läßt sich nur vermeiden, wenn man die Grenzen und Fehlerquellen eines Tests genau kennt. Aus diesem Grunde empfehlen Ivy und Roth für den Gebrauch die Wahl einiger weniger Leberfunktionsproben. Durch ihre Kenntnis kann der Arzt in Verbindung mit der Klinik auch am ehesten die extrahepatischen Störungen ausschließen, die bei dem einzelnen Test ein falsches positives oder falsches negatives Ergebnis bewirken. Eine sichere Diagnose läßt sich überhaupt nie aus dem Laboratoriumsbefund allein stellen, sondern nur aus seiner Verbindung mit dem klinischen Bild (Keller 1954). Das Laboratorium soll nur die klinischen Vermutungen stützen oder widerlegen (Martin 1948, Banks, Sprague und Snell 1933, van der Hoeden, Delcourt und Bernard 1954). Die Klinik muß auch je nach dem besonderen diagnostischen Problem eine ganz spezifische Frage stellen und danach die für die Situation günstigsten Tests auswählen (Greene 1950, Ivy und Roth 1943, Popper und Schaffner 1950). So ist bei der Differentialdiagnose des Ikterus zu bedenken, daß jeder länger dauernde Verschuß der Ductus choledochus bzw. hepaticus zu einer Leberparenchymschädigung führt (Bensley 1935). Nach Ivy und Roth ist daher die Differentialdiagnose mit Leberfunktionsproben nur in den ersten Wochen möglich. Außerdem sind hochempfindliche Proben ungeeignet, da sie zu häufig bei leichter sekundärer Schädigung pathologische Werte geben, während weniger empfindliche bei positivem Ausfall eher auf eine primäre Leberschädigung schließen lassen (Beckmann 1953, Staub 1947). Zur Ermittlung des Grades der Leberschädigung schlagen Mateer und seine Mitarbeiter (1947) vor, zunächst einen hoch empfindlichen Test auszuführen und bei positivem Ergebnis einen weniger empfindlichen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß zwar mit zunehmender Schwere der Parenchymschädigung immer mehr Tests pathologisch ausfallen, daß aber im Einzelfall oft keine Übereinstimmung zwischen Funktion und histologischem Substrat zu finden ist (Welin 1952). Das Aufdecken eines latenten Leberschadens ist selbstverständlich nur mit empfindlichen Tests möglich (Mateer und seine Mitarbeiter), besonders bei Belastung einer Funktion (Strehler 1948). Nach Martin (1948) hat hier schon der positive Ausfall einer Leberfunktionsprobe Bedeutung. Im allgemeinen wird man aber bei fehlenden klinischen Zeichen einen positiven Test vernachlässigen, besonders wenn er nicht streng leberspezifisch ist. Im Verlauf einer Lebererkrankung ergeben sich oft unabhängig vom klinischen Bild starke Schwankungen der Leberfunktionsproben, da die Leber nach Ivy und Roth ein dynamisches und nicht ein statisches Gleichgewicht darstellt.

Man kann sich daher nur durch Wiederholung der Untersuchungen ein Bild vom Zustand der Leber machen (van der Hoeden, Delcourt und Bernard). Darüber hinaus unterliegt die Empfindlichkeit der einzelnen Tests während der verschiedenen Stadien der Lebererkrankungen gewissen Schwankungen, die bei der Beurteilung zu berücksichtigen sind (Sherlock 1946, Gray 1950, Popper und Schaffner 1950, Harnack 1951).

LEBERFUNKTIONSPROBEN UND LEBERPUNKTION

Neben den Leberfunktionsproben hat in den letzten Jahren die Leberbiopsie eine immer größere Bedeutung in der Diagnostik der Leberkrankheiten gewonnen. Es sind heute zwei Methoden der Leberpunktion im Gebrauch, erstens die zuerst angewandte und dann besonders in Amerika weiterentwickelte blinde Leberpunktion, zweitens die besonders in Deutschland durch Kalk ausgebaute gezielte Leberpunktion während einer Laparoskopie. Durch beide Methoden ist ein unmittelbarer Einblick in die pathologisch-histologischen Veränderungen der Leber am Lebenden möglich geworden. Es erhebt sich die Frage, wie weit daneben den Leberfunktionsproben, die doch nur ein mittelbares und unvollkommenes Bild von den krankhaften Veränderungen der Leber geben, noch ein diagnostischer Wert zukommt.

Zahlreiche Untersucher haben Vergleiche angestellt zwischen den Ergebnissen der Leberpunktion und dem Ausfall der Leberfunktionsproben. Wenn auch nach Albot und seinen Mitarbeitern (1954) mit jeder biotisch gefundenen anatomischen Leberveränderung eine funktionelle Änderung korrespondiert, so fanden doch die meisten Autoren zum mindesten im Einzelfall erhebliche Diskrepanzen (Sherlock 1946, Eymer 1949, Kalk und Wildhirt 1951, Welin 1952, Schmidt 1953). Der Vergleich mit einzelnen histologischen Veränderungen ergab am ehesten eine Übereinstimmung von Leberfunktionsproben und diffuser Leberzelldegeneration (Sherlock 1946, Popper und Schaffner 1952). Der Mangel an Übereinstimmung zwischen Funktion und histologischem Untersuchungsergebnis ist nach Berk und Shay (1952) ganz natürlich, da erstens die Leber bei Zerstörung größerer Gebiete noch genügend arbeitende Zellen hat, zweitens bei teilweisem Befall der Leber besonders bei blinder Punktion der kranke Teil übersehen werden kann und drittens trotz histologisch normaler Struktur das Fermentsystem der Zellen gestört sein kann. Den letzten Punkt hält Hanger (1954) für so entscheidend,

daß nach seiner Ansicht jeder Versuch, die funktionelle Störung mit histologischen Veränderungen in Beziehung zu setzen, notwendigerweise scheitern muß.

Einen Vorteil gegenüber den Leberfunktionsproben bieten Laparoskopie und Leberpunktion erstens bei chronischer Hepatitis und inaktiver Leberzirrhose (Sherlock 1946, Kalk und Wildhirt 1951, Popper und Schaffner 1952, Beckmann 1953), zweitens bei Verdacht auf latente Hepatopathie (Gros 1951a), bei der nach Schmidt (1953) nur in 64,7% ein pathologischer Ausfall der Funktionsproben auftritt, drittens bei Fettleber und Hepatomegalie mit Fehlen sonstiger Symptome (Kalk und Wildhirt, Popper und Schaffner 1952), viertens bei der Sicherung der Ausheilung einer protrahiert verlaufenden Hepatitis, bei der die Funktionsproben negativ geworden sind (Kalk und Wildhirt, Welin 1952), fünftens bei der Differentialdiagnose eines mehrere Wochen alten, unklaren Ikterus (Popper und Schaffner 1952). Laparoskopie und Leberpunktion weisen jedoch auch eine Reihe von Nachteilen auf. Die technischen Möglichkeiten für ihre Durchführung sind nur an wenigen großen Krankenhäusern gegeben, und die Beurteilung setzt eine besondere Erfahrung voraus (Gros 1951a). Sie sind nicht ungefährlich, da sie gelegentlich zu Blutungen führen und bei der blinden Punktion in seltenen Fällen andere Organe verletzt werden können oder eine gallige Peritonitis auftreten kann (Popper und Schaffner 1950, Küchmeister 1949). Die blinde Punktion kann bei lokalisierten Prozessen falsche negative Ergebnisse bringen (Berk und Shay 1952, Küchmeister 1949). Die geringe Größe des Gewebestückes kann zu falschen Ergebnissen führen (Welin), z. B. bei der Zirrhose. Je nachdem, ob es aus einem periportal Feld oder aus der Mitte eines großen Läppchens kommt, kann es ein übertriebenes oder ein fast normales Bild geben (Popper und Schaffner 1950). Auch ein einwandfreies histologisches Bild gibt keine verbindliche Auskunft über die Funktion. "Für den Organismus ist jedoch nicht das anatomische Bild sondern die Funktion von ausschlaggebender Bedeutung" (Leibetseder und Günther 1953).

Die Leberpunktion sollte also beschränkt werden auf die Fälle, in denen sie einen Vorteil bietet. In allen anderen Fällen und als Ergänzung zum pathologisch histologischen Bild bleiben die den Patienten weniger belastenden Leberfunktionsproben auch in Zukunft bedeutungsvoll.

EINTEILUNG DER LEBERFUNKTIONSPROBEN

Die Einteilung der Leberfunktionsproben ist nach verschiedenen Gesichtspunkten vorgenommen worden. Der Versuch einer Einteilung nach Veränderungen bestimmter anatomischer Systeme der Leber (Martin 1948, Leibetseder und Günther 1953) läßt sich nicht streng durchführen. Ebenso ist es mit der Unterscheidung in wirkliche Leberfunktionstests und solche, die auch von anderen Organen beeinflusst werden (Popper und Schaffner 1950). Eine Einteilung in Belastungsproben - Leberfunktionsproben im engeren Sinne - und biochemische Veränderungen in Blut und Harn (Schaefer 1951) ist wohl mehr von theoretischer als praktischer Bedeutung. Eine Ordnung der Funktionsproben nach diagnostischen Gesichtspunkten (Ivy und Roth 1943, Popper und Schaffner 1950) führt zu einem allzu starren Schema. Heute ist die Einteilung nach den Partialfunktionen der Leber am gebräuchlichsten (Gros 1951a, Keller 1954, Crecelius 1955). Ich gebe hier ein solches Schema mit den z. Z. gebräuchlichsten Tests in Anlehnung an Gros.

1. Gallenfarbstoffe (Aldehydreaktion nach Ehrlich im Urin, Bilirubin-Bestimmung im Blut nach Jendrassik und Cleghorn)
2. Farbstoffausscheidung (Belastung mit Bilirubin nach Eilbott, Azorubin, Bromsulphalein)
3. Kohlenhydratstoffwechsel (siehe folgendes Kapitel)
4. Fett- und Lipidstoffwechsel (bisher kein brauchbarer Test)
5. Eiweißstoffwechsel (Elektrophorese, Eiweißlabilitätstests)
6. Entgiftung (Testazidprobe nach Felix und Teske und Hippursäureprobe nach Quick)
7. Wasserhaushalt (z. B. Wasserversuch nach Wollheim).

Durch die Ausführung einer Leberfunktionsprobe aus jeder Gruppe erhält man einen guten Eindruck vom Funktionszustand der Leber.

DIE FUNKTIONEN DER LEBER IM KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL UND IHRE PRÜFUNG DURCH KOHLENHYDRATSTOFFWECHSELTESTS

Spezifische Aufgaben der Leber im Kohlenhydratstoffwechsel sind die Zuckerabgabe aus der Glykogenreserve je nach dem Bedarf des Organismus und die Umwandlung von Aminosäuren und Milchsäure zu Glykogen (Bollman Mann und Power 1935, Staub 1947). Die Umwandlung von Glykogen

in Glucose erfolgt durch das nur in der Leber vorhandene Ferment Phosphoglucomutase (Meythaler und Kühnlein 1951). Einen genauen Einblick in den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber gewähren die Versuche von Mann und Magath (1924/25) an leberexstirpierten Hunden. Sie zeigen einen durch Hormone und Pankreasausschaltung nicht beeinflussbaren Blutzuckerabfall. Die Beseitigung der hypoglykämischen Symptome ist nur durch Glucose und Glykogen und sehr viel langsamer durch Maltose und Mannose möglich, nicht durch Lävulose, Galaktose, Lactose und Saccharose. Auch Abbauprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels wie Milchsäure und Brenztraubensäure oder glucoplastische Aminosäuren oder Essigsäure führen nicht zu einer Besserung. Daraus kann man schließen, daß alle diese Substanzen ausschließlich oder mindestens vorwiegend von der Leber in Glucose umgewandelt werden.

Eymer (1949) betont jedoch, daß die Leber keine Monopolstellung im Kohlenhydratstoffwechsel hat, und Rouillard (1928) glaubt sogar, daß die Gewebe und Hormone eine wichtigere Rolle spielen. Nach Steiger (1914) erfolgt die Blutzuckerregulation jedoch durch die Leber und wird von den Hormonen nur überwacht. Durch sie wird nach Meythaler und Kühnlein eine optimale Leberfunktion garantiert, aber auch nach Entfernung von Pankreas und Hypophyse ist die Leber unter günstigen Bedingungen imstande, den Blutzuckerspiegel konstant zu erhalten.

Bei Erkrankungen der Leber finden sich in stark abgeschwächter Form die gleichen Ausfallerscheinungen wie bei Hepatektomie im Tierversuch. Kalk fand bei chronischer Hepatopathie eine hypoglykämische Tendenz. Gros (1951b) konnte nur bei einem Viertel seiner Patienten einen erniedrigten Nüchternblutzucker feststellen. Um die erschwerte Glucoseabgabe der Leber deutlicher zu machen, wurden verschiedene Belastungsproben entwickelt.

1. Die Adrenalinbelastungsprobe nach Kugelmann. Der Quotient - höchster Blutzucker zu niedrigstem Blutzucker - ist bei Leberkranken nach s.c. Injektion von 1 ccm Adrenalinlösung 1:1000 geringer als 1,5 (Schaefer 1951).
2. Die Insulin-Glucose-Wasserbelastung nach Mancke. Für Leberkranke charakteristisch ist die tiefe Hypoglykämie nach anfänglichem Blutzuckeranstieg (Jahn 1944, Schaefer 1951).
3. Die intravenöse Insulinbelastung (Bürger und Kramer). Nach 1/2 I. E. Altinsulin pro kg Körpergewicht i. v. tritt beim Gesunden durch Glukagon

nach 3 Minuten eine primäre Hyperglykämie auf, die bei Leberkranken sehr abgeschwächt ist oder fehlt (Schaefer, Gros 1951a). Während man früher die Ursache dieser hypoglykämischen Tendenz in einer Glykogenverarmung der kranken Leber sah (Hirschhorn, Pollak und Selinger 1928, Blöch 1929, Bauer 1930, Hartmann 1951), haben Untersuchungen an Leberpunktaten einen normalen Glykogengehalt ergeben (Kalk, Sherlock 1946, Welin 1952). Man nimmt daher heute eine erschwerte Zucker mobilisierende Funktion der Leber an (Gros 1951b).

Eine gestörte Umwandlung von Glucose in Glykogen findet sich bei der Glucose-Doppelbelastung nach Staub - Traugott. Bei einem Teil der Leberkranken kommt es zu verstärkter und lang anhaltender Hyperglykämie (Schaefer, Staub 1947, Gros 1951b, Alslev 1953). Ebenso erfolgt der Blutzuckerabfall nach der Insulinbelastung nach Brühl mit 10 I. E. Altinsulin i.v. nur verzögert (Gros 1951a). Als Zeichen einer verminderten Umwandlung in Glykogen soll der Zitronensäurespiegel im Blut Leberkranker erhöht sein (Schaefer). Alslev (1952) fand auch einen erhöhten Brenztraubensäurespiegel, der von Jorke (1955) nur bei einem Teil seiner Patienten bestätigt wurde. Ebenso ist nach Alslev der Milchsäurespiegel erhöht, während Jahn im Gegenteil einen verminderten Milchsäurespiegel findet und ihn mit dem vermehrten Bedarf zur Glykogenbildung erklärt.

Alle bisher genannten Belastungsproben und blutchemischen Befunde sind von zu vielen extrahepatischen Faktoren abhängig, um als zuverlässige Tests für die Leberfunktion dienen zu können. Sehr viel günstiger sind dafür die Belastungen mit Zuckern, die nur oder fast nur von der Leber verwendet werden. Die Belastung mit Mannose ist nach den Versuchen von Mann und Magath nicht geeignet und wurde auch bald wieder aufgegeben. Die Bestimmung des CO_2 -Anstiegs nach Saccharosebelastung (Steinitz) hat sich ebenso wenig durchgesetzt. Häufig angewendet wurde dagegen die Lävuloseprobe nach Strauss, bei der nach peroraler Verabreichung von 100 g Lävulose von Gesunden nicht mehr als 0,1 g im Urin ausgeschieden werden. Die Lävulose wird jedoch nach Hepatektomie noch verwandt, dagegen nicht mehr nach Evisceration (Bollman, Mann und Power 1935). Neben der Leber kann die Darmwand sie in Glucose umwandeln (Jahn). Ausschließlich von der Leber verwandt wird dagegen die Galaktose.

Galaktoseprobe nach Bauer: Der Patient erhält morgens nüchtern nach der Leerung der Blase 40 g reine Galaktose in 400 - 500 ccm Tee. Der Urin wird

in 4 - 5 Stundenportionen gesammelt und die Gesamtzuckerausscheidung polarimetrisch bestimmt. Der Glucosewert ist mit der dem Galaktosepräparat entsprechenden Konstanten (etwa 0,65) zu multiplizieren. Eine Ausscheidung über 3 g läßt auf einen Leberparenchymschaden schließen.

DIE PHYSIOLOGISCHEN GRUNDLAGEN DER GALAKTOSEPROBE

Der intermediäre Galaktosestoffwechsel

Für die Verwendung der Galaktose-Belastung als Leberfunktionsprobe ist es wichtig zu wissen, wie weit der intermediäre Galaktosestoffwechsel an die Tätigkeit der Leber geknüpft ist und wie weit die extrahepatischen Gewebe daran beteiligt sind.

Der Galaktosestoffwechsel verläuft in zwei Abschnitten. 1. Die aus dem Darm resorbierte Galaktose gelangt über die Pfortader zur Leber und wird hier zum Teil abgefangen. 2. Der Rest der Galaktose, der das Leberfilter passiert hat, gelangt über den allgemeinen Kreislauf in alle Organe und auf diesem Wege auch in die Niere und zum Teil zur Leber zurück (Weltmann 1929, von Uexküll 1940). Während im ersten Abschnitt die Leber die Hauptrolle spielt, könnten sich im zweiten Abschnitt Einflüsse der Niere und der extrahepatischen Gewebe auswirken.

Die erste Phase des Galaktoseabbaus ist die Einmündung in den allgemeinen Stoffwechsel durch die Umwandlung der Galaktose in Glucose bzw. Glykogen. Kosterlitz (1943) isolierte aus Rattenleber nach Galaktoseassimilation eine nicht reduzierende Galaktosephosphorsäure, die die gleichen Eigenschaften hatte wie synthetische Galaktose-1-Phosphorsäure. Er konnte ferner zeigen, daß Galaktose-6-Phosphat durch an Galaktose adaptierte Hefe vergoren wird. Da Grant (1935) bei der Hefefermentation von Galaktose einen Robinson-Ester erhalten hatte, führte er vergleichende Untersuchungen über die Hefefermentation von Galaktose-1-Phosphat und Glucose-1-Phosphat durch. Er fand dabei so ähnliche Fermentationsmengen, daß er auf ein enzymatisches Gleichgewicht zwischen den beiden Estern schloß und die Hypothese aufstellte, daß die Umwandlung von Galaktose in Glucose den Weg über Galaktose-1-Phosphat - Glucose-1-Phosphat - Glucose-6-Phosphat nimmt.

Trucco und seine Mitarbeiter (1948) konnten die Ergebnisse von Koster-

litz bestätigen und nannten das Ferment, das die Phosphorylierung von Galaktose durch ATP katalysiert, Galaktokinase in Analogie zur Hexokinase. 1949 fanden Caputto und seine Mitarbeiter, daß neben dem von ihnen teilweise gereinigten Enzym zur Umwandlung in Glucose-6-Phosphat noch zwei Faktoren nötig sind, ein thermolabiler - Phosphoglucomutase - und ein thermostabiler, der Galaktose-1-Phosphat in Glucose-1-Phosphat überführt. Als Coenzym dieses Fermentes - der sogenannten Galaktowaldenase - entdeckten sie 1950 Uridindiphosphatglucose. Dieses Coenzym konnten sie außer in Hefe auch in Rattenniere, -muskel, -hirn und -leber nachweisen. Untersuchungen von Topper (1951) mit Galaktose-1-C₁₄ ergaben ebenfalls, daß Galaktose nur durch eine Walden'sche Umlagerung in Glucose umgewandelt wird, da 90% des Isotops bei der Glucose in 1-Stellung gefunden wurden.

Welche Anhaltspunkte finden sich nun dafür, daß diese Umlagerung von Galaktose in Glucose bzw. über Glucose-1-Phosphat zu Glykogen in der Leber stattfindet? 1899 demonstrierte Sachs die vorwiegende Verwendung von Galaktose in der Leber. In Tierversuchen mit Eck'scher Fistel fanden Draudt (1913) 79% und Fischler (1913) 80% der zugeführten Galaktose im Harn wieder. Mann und Magath (1924/25) sahen nach Galaktose eine kaum merkliche Milderung der hypoglykämischen Symptome, die sie auf eine Verunreinigung mit Glucose zurückführen. Bei den Versuchen von Bollman, Mann und Power (1935) sank der Galaktosespiegel im Blut nach Hepatektomie nur sehr langsam. Immerhin waren nach 3 Stunden nur noch Spuren im Blut, während die Ausscheidung im Harn nur 50-60% betrug. Etwa 40% der zugeführten Galaktose wurden also bei diesen Versuchen von den extrahepatischen Geweben verbraucht. Weitere Zweifel an dem Primat der Leber im intermediären Galaktosestoffwechsel bringen die Versuche von Strauss (1913), der eine Zerlegung von Galaktose durch ein Muskel-Pankreas-Gemenge sah, und von Isaac und Adler (1921), die in überlebender durchströmter Leber keine Umwandlung von Galaktose in Glucose feststellen konnten. Bei diesem Versuch ist allerdings zu bedenken, daß bei der Herstellung eines Durchströmungspräparates eine akute Parenchymschädigung auftreten kann. Die Mehrzahl der Versuche spricht jedenfalls für eine vorherrschende Stellung der Leber im Galaktosestoffwechsel.

Neben den "negativen" Beweisen durch Ausschaltung der Leber finden sich auch eine Reihe "positiver" Beweise. Die Galaktokinase wurde von Trucco und seinen Mitarbeitern aus der Leber isoliert und ist nach Alslev (1953)

ausschließlich an die Leber gebunden. Auch die Galaktowaldenase isolierten Caputto u.a. (1949) aus Hefe und Säugetierleber. Das Coenzym fanden sie 1950 allerdings sogar in etwas größerer Konzentration in Niere, Gehirn und Muskeln. Roe und Cowgill (1935) wiesen bei der Bestimmung des Galaktosegehaltes im Blut der Vena portae und der Vena cava während der Galaktoseresorption eine Differenz von 15-190 mg % nach.

Ein Anstieg der Blutglucose während der Galaktoseassimilation wäre nach Cori und Cori (1927/28) ein Beweis für die teilweise Umwandlung von Galaktose in Glucose. Die Befunde sind hier jedoch bei den einzelnen Untersuchern sehr unterschiedlich. Während Cori und Cori selbst sowie Corley (1927) keine Glucosezunahme fanden, stellten Roe und Cowgill, Harding und Grant (1932/33) und Alslev einen leichten Anstieg fest, bei L. Pollak (1932) kamen geringe Abweichungen sowohl nach oben wie nach unten vor, und Blöch und Weiß (1939) sahen bei Gesunden einen initialen Anstieg und nach dem Auftreten der Galaktose im Blut einen Abfall des Glucoseniveaus. Nach Hartmann, Grunwaldt und James (1953) soll sich der Glucosespiegel umgekehrt wie der Galaktosespiegel verhalten. Die starken Abweichungen der Untersuchungsergebnisse lassen sich nicht erklären, wenn man annimmt, daß das Verhalten der Blutglucose nur von der Umwandlung von Galaktose in Glucose abhängt. So fanden denn auch Blöch und Weiß (1930) den initialen Glucoseanstieg schon, ehe Galaktose ins Blut übertritt, und zogen daraus den Schluß, daß durch die oral eingebrachte Galaktose ein Reflex ausgelöst wird, der zur Zuckerausschüttung durch die Leber führt. Neben der "Reizwirkung" nahmen sie dann noch eine gewisse "Resorptionswirkung" an. Die Annahme einer Reizwirkung wird noch dadurch gestützt, daß es L. Pollak (1932) gelang, in je einem Versuch einen Glucoseanstieg durch Ergotamin (Sympathikolytikum) und einen Glucoseabfall durch Atropin (Parasympathikolytikum) zu unterdrücken.

Für die Beurteilung der Galaktoseumwandlung in der Leber ist wichtiger als die Untersuchung der Blutglucose die Bestimmung der Glykogenbildung. Nach Cori (1925/26), Emslie und Henry (1933) und Deuel (1936) ist die Glykogenbildung in der Leber nach Galaktose zwar deutlich, aber viel schlechter als nach Zufuhr gleicher Mengen Fructose oder Glucose. Der Prozentsatz der in Glykogen umgewandelten Galaktose wird nach von Uexküll (1940) günstiger, wenn die zugeführten Galaktosemengen kleiner werden, und erreicht bei Kaninchen über 50%, wenn man pro kg Körpergewicht etwa so viel Galaktose zuführt, wie bei der Galaktosebelastungsprobe verwandt wird. Nach

Topper (1951) ist 3 Stunden nach Zufuhr von Galaktose-1- C_{14} über 50% des Leberglykogens C_{14} haltig.

Die extrahepatischen Gewebe sind nach Paget (1952) nicht fähig, aus Galaktose Glykogen zu bilden. Levine und seine Mitarbeiter (1950) fanden in der Skelettmuskulatur keine Galaktokinase, sie halten jedoch eine Umwandlung der Galaktose in der Niere und vielleicht auch in der Darmwand für möglich. Shay, Schloss und Bell (1931) sahen bei 4 Patienten, die im Vorversuch eine Galaktosurie zwischen 1,5 und 0,7 g hatten, bei einer tiefen Hypoglykämie durch gleichzeitige Insulingabe dreimal eine nur geringe Senkung und einmal sogar einen leichten Anstieg der Galaktosurie und schlossen daraus, daß die Galaktose von den Geweben nicht in nennenswerter Menge verbraucht werden kann. Bei Hühnern fanden Emslie und Henry keine Veränderung des Muskelglykogens nach Galaktosefütterung. Daß auch Säugetiere, für die Galaktose ein physiologischer Nahrungsbestandteil ist, sich nicht anders verhalten, bewies von Uexküll (1940), der bei Kaninchen nach 5 g Galaktose/kg Körpergewicht keine Erhöhung des Muskelglykogens sah. Bestätigt wurden diese Ergebnisse durch Topper, der 3 Stunden nach Verabreichung von Galaktose-1- C_{14} außerhalb der Leber nirgends im Körper nennenswerte Mengen des Isotops fand.

Wenn das extrahepatische Gewebe Galaktose auch nicht zu Glykogen aufbauen oder bei Hypoglykämie in Glucose umwandeln kann, so wäre es doch möglich, daß es die Galaktose auf anderem Wege abbaut. Die Versuchsergebnisse über die Verwendung der Galaktose in extrahepatischen Geweben gehen bei den verschiedenen Untersuchern scheinbar sehr auseinander. Beachtet man jedoch den Zeitpunkt der Untersuchung in bezug auf die Galaktosezufuhr, so ergibt sich ein wesentlich einheitlicheres Bild. Kurz nach Galaktosezufuhr beobachteten die Untersucher übereinstimmend ein Abströmen der Galaktose in die Gewebe. So schlossen Folin und Berglund (1922) aus dem verhältnismäßig geringen Blutzuckeranstieg nach 100 g Galaktose auf ein Verschwinden in den "enorm leeren Reservoirs". Cori und Goltz (1925/26) sahen nach intravenöser Injektion ein gleiches Verhalten der Gewebe gegenüber Galaktose wie gegenüber anderen Hexosen. Der Galaktosespiegel im Blut fiel in der ersten Minute schon auf ein Drittel des errechneten Ausgangswertes. Zwischen Blut und Leber war ein Gleichgewicht schon nach einer Minute erreicht, zwischen Blut und Muskel, wahrscheinlich auf Grund der geringeren Durchblutung, erst später. Pollak und Fehér (1936) fanden bei Organuntersuchungen wenige Minuten nach intravenöser Galakto-

seinjektion außer in der Leber Galaktose in Lunge, Gehirn, Darm, Muskulatur und besonders reichlich in Herz und Zwerchfell. Levine und seine Mitarbeiter beobachteten bei eviscerierten und nephrektomierten Tieren innerhalb 90 Minuten ein Absinken der Galaktose im Blut bis auf einen Wert, der einer Verteilung im gesamten extrazellulären Wasser entspricht. Nachdem dieses Gleichgewicht erreicht war, erfolgte kein weiterer Abfall des Galaktosespiegels im Blut. Auch Roe und Cowgill fanden nach subkutaner Galaktoseinjektion bis zu etwa 50 Minuten eine deutliche arterio-venöse Galaktosedifferenz für Bein und Gehirn. Nach 50 Minuten war jedoch ein Gleichgewicht erreicht, und die Differenz wurde praktisch gleich Null. Das Fehlen einer arterio-venösen Differenz ermittelte auch Fiessinger (1931) eine Stunde nach peroraler Galaktosegabe, also vermutlich nachdem das Gleichgewicht hergestellt war. Nach diesen Untersuchungen nehmen die extrahepatischen Gewebe Galaktose zwar auf, sie scheinen jedoch unveränderte Galaktose höchstens in geringem Maße abzubauen. Auf welchem Wege die Galaktose aus dem extrahepatischen Gewebe verschwindet, läßt sich nach dem jetzigen Stand der Untersuchungen nicht sicher sagen. Es wäre möglich, daß ein Teil der Galaktose als "nicht verwendete Substanz" (Levine und seine Mitarbeiter) bei fallendem Blutspiegel wieder abtransportiert wird und nachträglich Leber oder Niere erreicht. Das Argument, daß nicht die ganze Galaktosemenge durch Leberglykogen- und Harnzuckerbestimmungen erfaßt wird, ist kein Gegenbeweis, da das Glykogen meist erst nach mehreren Stunden bestimmt wird, so daß ein Teil schon wieder abgebaut und verbrannt sein kann. Außerdem könnte ein Teil der Galaktose unmittelbar über Glucose oxydiert werden. Auf diese Weise läßt sich aber das Verschwinden der "Restgalaktose" in den Versuchen von Bollman, Mann und Power kaum erklären. Außerdem ist nach Deuel die Menge der Glykogenbildung, die Oxydationsgeschwindigkeit, die Wirkung auf den RQ und die Milchsäurebildung nach Galaktose so verschieden von Glucose, daß eine völlige Umwandlung unwahrscheinlich ist. Eine Erklärung bietet am ehesten die Annahme einer direkten Oxydation der Galaktose. Auf eine verstärkte Oxydation im Vergleich zur Glucose deutet der stärkere RQ-Anstieg hin (Deuel und Sandiford 1925/26, Carpenter und Lee 1932). Der Prozentsatz der aufgenommenen Galaktose, der verbrannt wird, steigt mit zunehmender Galaktosemenge (Carpenter und Lee). Alslev (1952) fand bei Gesunden nach Galaktose einen höheren Anstieg von Brenztraubensäure und Milchsäure als nach Glucose. Bei Lebererkrankungen sahen aber sowohl er wie Jorke (1955) einen geringeren Anstieg und langsameren Abfall der Brenztraubensäurekurve. Sie erklären diesen Verlauf durch eine verzögerte Umwandlung von Galaktose in der Leber. Nach dieser Ansicht

liefe auch die vermehrte Oxydation über Glucose und damit unter der Kontrolle der Leber. Ob es daneben eine unspezifische Verbrennung gibt, die nicht über Glucose und damit ohne Erhöhung der Brenztraubensäure abläuft, läßt sich nach diesen Untersuchungen nicht sagen. Die Versuche von Bollman, Mann und Power sprechen dafür, bewiesen ist sie bisher nicht. Eine Beteiligung der extrahepatischen Gewebe am Galaktosestoffwechsel läßt sich also nicht ganz ausschließen. Sie nimmt aber im Vergleich zur Leber einen so geringen Raum ein, daß eine wesentliche Beeinflussung der Galaktosetoleranz durch extrahepatische Gewebe nicht sehr wahrscheinlich ist.

Nervöse Einflüsse auf den Galaktosestoffwechsel

Da sich in der Literatur häufig Angaben finden über einen pathologischen Ausfall der Galaktoseprobe bei "Neurosen" oder "Neurasthenie" ohne nachweisbare Lebererkrankung (Pollitzer 1911, Hirose 1912, Strauss 1913, Maliwa 1914, Wagner 1914, Blöch und Weiß 1929 u.a.), ist die Möglichkeit einer Beeinflussung der Galaktoseassimilation durch das vegetative Nervensystem zu prüfen. Bei Galaktosebelastungen mit gleichzeitiger Gabe von Ergotamin, einem Sympathikolytikum, sahen Bauer (1930) und Bauer und Wozasek (1930) in der Mehrzahl der Fälle eine deutlich verminderte Galaktosurie und Hirschhorn, Pollak und Selinger (1930) einen niedrigeren Galaktoseanstieg im Blut gegenüber einfacher Galaktosebelastung. Bei Leberzirrhosen war die Ergotaminwirkung nur sehr gering oder fehlte ganz. Bauer und Wozasek (1930) prüften die Resorptionsbedingungen unter Ergotamin und fanden in 3 von 10 Fällen nach 3 Stunden noch erhebliche Galaktoserückstände im Magen, während von den übrigen 7 nur 5 eine stärkere Senkung der Galaktosurie zeigten und damit als "reine Fälle von Ergotaminwirkung" gelten konnten. Dagegen beobachteten Hetényi und Pogány (1928) bei Glucosebelastung nach Ergotamin eine Hemmung der Hyperglykämie auch bei Ausschaltung von Störungen der Magenmotilität durch eine Duodenalsonde. Eine zusätzliche Gabe von Atropin (Parasympathikolytikum) hatte keine wesentlich anderen Ergebnisse als Ergotamin allein (Bauer und Wozasek 1930, Hirschhorn, Pollak und Selinger 1930). Pollitzer sah bei seinem Fall von "Vagusneurose mit Sympathikusreizung" unter Atropin keine Änderung der Galaktosetoleranz. Hirschhorn, Pollak und Selinger (1930) erklären die Ergotaminwirkung mit der Hemmung eines neurohormonalen Regulationsmechanismus, der normalerweise die volle Ausnutzung der Assimilationskraft der Leber einschränkt, um Zucker für die Peripherie sicherzustellen.

Vielleicht noch interessanter als die Versuche mit Ergotamin sind die Untersuchungen von Popper und Hirschhorn (1932). Sie fanden nach paravertebraler Anästhesie der Segmente D₈ - D₁₀, die zu einer Unterbrechung der spinalen und sympathischen Nerven der Leber führt, ein Absinken der Galaktoseausscheidung in allen Fällen mit Ausnahme der Zirrhosen. Durch zusätzliche Ergotamin-Atropingabe wurde die Wirkung nur wenig verstärkt.

Alle diese Versuche zeigen eine vermehrte Retention von Galaktose in der Leber bei Hemmung des Sympathikustonus. Eine Verschiebung des vegetativen Gleichgewichts kann also zu einer Änderung der Galaktoseassimilation in der Leber führen. Ob sekundär durch eine länger anhaltende nervöse Regulationsstörung die Leberzelle geschädigt wird, muß offenbleiben.

Hormonale Einflüsse auf den Galaktosestoffwechsel

Die Steuerung des Glucosestoffwechsels durch zahlreiche Hormone ist allgemein bekannt. Betrachtet man die Wirkung dieser Hormone auf den Galaktosestoffwechsel, so muß man sich immer bewußt bleiben, daß die innersekretorischen Organe eine funktionelle Einheit bilden. Die Störung in der Produktion eines Hormones kann daher sowohl direkt als auch indirekt über die Stimulierung oder Hemmung anderer inkretorischer Drüsen auf den Galaktosestoffwechsel einwirken. Darüber hinaus bestehen enge Beziehungen zwischen dem innersekretorischen System und dem vegetativen Nervensystem. Es ergibt sich daher bei innersekretorischen Störungen ein komplexes Bild, das oft schwer zu übersehen ist.

1. Adrenalin

Nach den Ausführungen des vorangegangenen Kapitels müßte man erwarten, daß unter Adrenalin die Galaktoseassimilation herabgesetzt wird, da Adrenalin ein Sympathikomimetikum ist. Die Versuchsergebnisse sind jedoch nicht einheitlich. Pollitzer (1911) sah bei einem Patienten mit den Zeichen einer Vagusneurose mit Sympathikusreizung und pathologischer Galaktoseausscheidung nach Adrenalin eine weitere Erhöhung der Galaktosurie. Da er keine Gärprobe ausführte, ist jedoch nicht sicher, ob die vermehrte Zuckerausscheidung auf Glucose oder Galaktose beruht. Blöch (1929) fand bei gleichzeitiger Adrenalingabe eine Steigerung des Blutzuckeranstieges nach Galaktose und eine erhöhte Galaktosurie. Glucose wurde in seinen Versuchen nicht aus-

geschieden. Bauer (1930) berichtet über erhöhte Galaktosurie nach Adrenalin, während er nach Vorbehandlung mit Ergotamin durch Adrenalin keinen Einfluß mehr auf die Galaktoseausscheidung beobachten konnte. Im Gegensatz dazu war in 4 Fällen von Shay, Schloss und Bell (1931) nach Adrenalin nur zweimal die Gesamtzuckerausscheidung erhöht, während die Galaktosurie in allen 4 Fällen deutlich herabgesetzt war. L. Pollack (1932) sah nach Hyperglykämie durch Adrenalin bei Gesunden, aber auch bei einem Ikterus catarrhalis ohne stärkere Hyperglykämie, eine Besserung der Galaktosetoleranz. Wierzuchowski (1930) stellte fest, daß Adrenalin keinen Einfluß hat bei intravenöser Dauerinfusion von Galaktose. Pollak und Fehér (1933) fanden eine Besserung der Galaktosetoleranz nur bei oraler, nicht bei intravenöser Galaktosezufuhr. Daß ein ähnlicher Unterschied auch bei einer durch Glucose erzeugten Hyperglykämie auftritt, spricht dafür, daß die Hyperglykämie nach Adrenalin für die geringere Galaktosurie verantwortlich ist. Die unterschiedlichen Ergebnisse nach Adrenalin auch bei oraler Galaktosezufuhr (Pollitzer, Blösch, Bauer (1930), Shay u.a., L. Pollak (1932)) lassen sich vielleicht erklären durch zwei Adrenalinwirkungen, die die Galaktoseassimilation in entgegengesetzter Weise beeinflussen: die hyperglykämische und die sympathikomimetische. Als Fehlerquelle bei der Beurteilung der Galaktoseprobe dürfte Adrenalin jedoch keine wesentliche Rolle spielen, da unter den Versuchsbedingungen kaum eine stärkere Adrenalinausschüttung auftritt.

2. Nebennierenrindenhormone

Über die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die Galaktosetoleranz fand ich nur wenige Ergebnisse. Hein-Sekula und Siedek (1953) sahen nach ACTH oder Cortison und i.v. Galaktosezufuhr niedrigere Blutgalaktosewerte und im Harn vermehrte Galaktoseausscheidung. Die gleichzeitig bestimmte endogene Kreatininclearance war nicht wesentlich verändert, die Galaktoseclearance dagegen beträchtlich erhöht. Die Autoren schließen daher auf eine verminderte tubuläre Rückresorption von Galaktose unter ACTH und Cortison. Rissel (1941) begründete den negativen Ausfall der Galaktoseprobe nach Bauer bei schweren Lebererkrankungen durch Versagen der Nebennierenrinde, da nach Cortingaben eine deutliche Galaktosurie auftritt. Nach seiner Ansicht ist die Galaktoseresorption durch mangelhafte Phosphorylierung gestört. Nach Hein-Sekula und Siedek kann die Cortinwirkung aber auch auf der geringeren Galaktoserückresorption in der Niere beruhen.

3. Insulin

Über die Rolle des Insulins im Galaktosestoffwechsel liegen besonders zahlreiche Arbeiten vor. Während einige Autoren (Basset, Althausen und Coltrin 1940, Paget 1952) glauben, daß die Galaktoseverwendung von Insulin unabhängig ist, und auch Shay, Schloss und Bell (1931) aus der nach 10 I. E. Insulin fast unveränderten Galaktosurie auf einen unveränderten Galaktoseverbrauch der Gewebe unter Insulin schließen, deutet die Mehrzahl der Versuche auf eine Einwirkung des Insulins im Galaktosestoffwechsel hin. L. Pollak (1932) fand bei getrennter Galaktosebestimmung im Blut eine erhebliche Besserung der Toleranz, Corley (1927) sah jedoch trotz rascherem Abfall des Galaktosespiegels im Blut mit und ohne Insulin eine gleichbleibende Galaktosurie. Auch Pollak und Fehér (1936) sahen unter Insulin keine Änderung der Galaktoseausscheidung im Urin trotz eines beschleunigten Einstroms der Galaktose in die Gewebe. Nach diesen Versuchen würde eine bloße Urinuntersuchung den Insulineinfluß nicht erfassen und damit zu einem falschen negativen Ergebnis führen. Nach Hein-Sekula und Siedek (1953) kommt es unter Insulin jedoch neben vermehrter Galaktoseassimilation auch zu verminderter Elimination.

Weder der raschere Abfall der Galaktosämie noch der vermehrte Einstrom in die Gewebe geben eine Auskunft darüber, ob die Galaktose unter Insulin besser assimiliert oder nur besser absorbiert wird. Pollak und Fehér beobachteten jedoch nach primär beschleunigter Galaktosebeladung der Gewebe unter Insulin einen rascheren Abfall des Galaktosegehaltes bei gleichbleibender Elimination und schließen daraus auf einen erhöhten Galaktoseumsatz. Versuche von Levine und seinen Mitarbeitern (1950) zeigen, daß Galaktose auch bei Insulinzufuhr nicht verwendet wird, wenn Leber, Niere und Darm entfernt sind. Die Absorption durch die Gewebe ist jedoch in ihren Versuchen erheblich gesteigert und entspricht einer Verteilung der Galaktose im Gesamtwasser des Körpers, während der Galaktosespiegel ohne Insulin der Verteilung in 45% des Körpergewichts, also etwa dem extrazellulären Wasser entspricht. Für eine bessere Galaktoseassimilation in der Leber unter Insulin sprechen Versuche von Meythaler und Gerstenberg (1939). Sie sahen bei relativem Insulinmangel in der Leber nach Umleitung der Vena pancreatica in die Vena cava eine deutlich erhöhte Galaktosekurve im Blut gegenüber Normaltieren. Nach Meythaler und Kühnlein (1951) verhindert der Insulinüberschuß in der Peripherie durch Steigerung der Galaktoseabsorption eine stärkere Verschlechterung der Toleranz. Untersuchungen von Th. von Uexküll (1942) weisen

ebenfalls auf die Einwirkung des Insulins sowohl auf die Absorption wie auf die Assimilation der Galaktose hin. Er sah nach 1 I. E. /kg Körpergewicht bereits eine Senkung der Galaktosämie, aber erst nach 2,5 I. E. /kg Körpergewicht eine Glykogenerhöhung in der Leber. Durch Pankreatektomie zeigten Bollman und Mann (1934), daß Galaktose auch ohne Insulin in Glucose umgewandelt wird. Nach Kosterlitz und Wedler scheidet ein pankreasloser Hund nach 30 g Galaktose 13,3 - 15,0 g aus und zusätzlich eine beträchtliche Glucosemenge. Die Umwandlung ist also auch bei Fehlen von Insulin möglich, aber die Verwendung ist verschlechtert. Im Gegensatz dazu tritt beim Diabetes keine Verschlechterung der Galaktosetoleranz ein (Bauer 1906, Hirschhorn, Pollak und Selinger 1928, Lauchenaue 1949/50, Alslev 1952), wohl aber eine Erhöhung des Gesamtblutzuckers und der Glykosurie (Bauer, Alslev, Fiessinger 1931). Bensley (1935) fand zwar bei 20 Untersuchungen an Diabetikern ohne nachweisbaren Leberschaden 7 mal nach Hefevergärung im Urin Galaktosewerte über 3 g; diese Beobachtung scheint jedoch die einzige dieser Art zu sein und läßt sich vielleicht durch eine nicht erkannte Leberschädigung erklären. Die Ursache für die gute Galaktosetoleranz trotz Insulinmangels sieht L. Pollak (1932) in dem hohen Glucosespiegel im Blut des Diabetikers. Er kann bei schwerem Diabetes sogar zur Besserung der Galaktosetoleranz führen. Eine Bestätigung liefern die Versuche von Meythaler und Gerstenberg, die bei Teilresektion des Pankreas eine Besserung der Galaktosetoleranz sahen, wenn sie 4/5 oder mehr entfernten. Das ist der Grenzwert, bei dem gerade eine Erhöhung des Nüchternblutzuckers auftritt.

Eine Stimulierung der Insulinsekretion durch Galaktose wurde von Grafe und Meythaler (1928) angenommen, nach Reinhold und Karr (1927) soll sie etwas geringer sein als bei Glucose. Sawada (1933) beobachtete jedoch das Fehlen der hypoglykämischen Nachschwankung nach Galaktose, und er sowie Staub (1947), Lauchenaue (1949/50), Kipping und Krettek (1953) sahen nach Doppelbelastung mit Galaktose keine Bahnung. Eine Insulinausschüttung ist daher sehr unwahrscheinlich.

Faßt man die Literatur zusammen, so kann man sagen, daß Insulin den Galaktosestoffwechsel sicher beeinflußt, und zwar sowohl die Absorption an die Gewebe wie die Assimilation. Eine Insulinverminderung hat aber keinen wesentlichen Einfluß auf die Galaktosetoleranz. Ebenso ist unter physiologischen Bedingungen kaum ein Einfluß durch vermehrte Insulinausschüttung zu erwarten, da nach von Uexküll (1942) die Grenze für eine Insulinwirkung auf den Ga-

laktosestoffwechsel bei 0,5 I. E. /kg Körpergewicht liegt und so hohe Insulinmengen bei der fehlenden oder zum mindesten sehr geringen Stimulierung der Insulinausschüttung durch Galaktose nicht zu erwarten sind, selbst wenn man berücksichtigt, daß endogenes Insulin schon in kleineren Dosen an der Leber wirksam wird.

4. Thyroxin

Bei der Basedow'schen Krankheit wurden häufig positive Ausfälle der Galaktoseprobe beobachtet, ohne daß eine Lebererkrankung bestand (Strauss 1913), nach Bauer und Wozasek (1934) ungefähr in einem Drittel der Fälle. Kahler und Machold (1922) sahen bei 2 Basedow-Kranken eine erhöhte Galaktosurie ohne Blutzuckererhöhung. Althausen, Lockhard und Soley (1940) sehen die orale Galaktoseprobe mit Galaktosebestimmung im Blut sogar als Test für Hyperthyreoidismus an. Meranze, Likoff und Schneeberg (1942) untersuchten mit dieser Probe zahlreiche gesicherte Thyreotoxikosen sowie mehrere Fälle, bei denen sich der Verdacht als falsch erwies, und kamen zu dem Ergebnis, daß ein negativer Ausfall der Galaktoseprobe eine Basedow'sche Krankheit ausschließt. Die Ursache für den positiven Ausfall der Galaktoseprobe sehen Hirschhorn, Pollak und Selinger (1930) in einer veränderten neurohormonalen Regulation. Hirose (1912) und Wagner (1914) sehen einen Zusammenhang mit der Neigung zur alimentären Glucosurie. Nach Althausen zeigt sich bei intravenöser Galaktosegabe bei Thyreotoxikose keine Toleranzverschlechterung. Althausen wie auch Paget (1952) nehmen daher eine Resorptionsbeschleunigung als Ursache für den positiven Ausfall bei oraler Galaktoseprobe an. Moseley und Chornock (1947) fanden, daß die Galaktose, die in ein bestimmtes Darmstück zwischen 2 Ballons einer Miller-Abbot-Sonde gebracht wurde, aus diesem Darmstück bei Gesunden und Basedow-Kranken mit gleicher Geschwindigkeit verschwand, und schließen aus den verschiedenen Galaktosämiewerten bei oraler und Sondenverabreichung, daß die Resorptionsänderung durch eine Änderung der Magenmotilität und damit der zur Resorption verfügbaren Galaktosemenge entsteht. Meranze, Likoff und Schneeberg nehmen jedoch an, daß neben der Resorption die Leber wenigstens eine gewisse Rolle spielt, da ein Leberschaden bei Thyreotoxikose wohl bekannt ist. MacLagan konnte durch Thyroxingaben beim Kaninchen eine Leberschädigung erzeugen, und Becher (1941) und Lichtman (1949) fanden bei Thyreotoxikose auch andere Leberfunktionsstörungen. Nach Beckmann (1953) soll

die Thyreotoxikose zu einer "toxischen Hepatitis" führen auf Grund von Stoffwechselstörungen. Lichtman nimmt eine "trophische Hepatitis" als Folge von Zirkulationsstörungen an.

Die Galaktoseprobe ist nach diesen Untersuchungen bei Hyperthyreosen nur mit Vorsicht zu deuten.

Die physiologischen und pathologisch-physiologischen Vorgänge bei der Galaktoseresorption

Schon Woodyatt, Sansum und Wilder (1915) betonten, daß bei der Resorption der Galaktose starke Schwankungen der ins Blut einströmenden Galaktosemengen auftreten durch physikalische, physiologische und pathologische Faktoren. Nach ihnen wiesen zahlreiche Autoren darauf hin, daß die Resorption der Galaktose aus dem Magen-Darmtrakt eine wesentliche Fehlerquelle der Galaktoseprobe darstellt (Labbé und Nepveux 1933, Jankelson und Lerner 1934). King und Aitken (1940) sahen nach peroraler Gabe von 40 g Galaktose im Blut Galaktosewerte zwischen einigen mg % und 60 mg %. Hewitt (1924) fand bei Untersuchungen der Resorption aus einer abgebundenen Darmschlinge nach 10 Minuten für Galaktose Werte zwischen 15-31, 2%. Banks, Sprague und Snell (1933) konnten noch nach 5 Stunden keineswegs selten erhebliche Zuckermengen aus dem Magen absaugen. Darüber hinaus sind die Resorptionsbedingungen gerade bei schweren Lebererkrankungen, wie bei dekompensierten Leberzirrhosen, durch die allgemeine Stauung verschlechtert (Bauer 1933, Labbé und Nepveux), der Gipfel der Blutgalaktose wird später erreicht (Alslev 1952). Auch durch Aszites kann die Resorption mechanisch behindert werden (Chiray, Albot und Dieryck 1938).

Zahlreiche Untersuchungen über die Resorptionsbedingungen geben uns einen Überblick über die Art und das Ausmaß der Beeinflussung der Galaktoseprobe durch die Resorption. Sie erfolgten zum Teil durch die Registrierung der Resorption aus einem bestimmten Darmstück in einer bestimmten Zeit. Durch diese Methode wird tatsächlich nur die Resorptionsfähigkeit des Darms geprüft. Fehler können sich jedoch ergeben durch eine Änderung der Resorptionsvorgänge bei operativer Ausschaltung des Darmstückes aus dem übrigen Darm. Eine andere Methode zieht aus der Bestimmung der Blutgalaktosekurve nach perora-

ler Galaktosegabe Rückschlüsse auf die Resorption. Auf die Höhe der Galaktose im Blut wirken jedoch neben der Resorptionsleistung des Darmes die Magenmotilität (Moseley und Chornock 1947) und die Retention bzw. Umwandlung in der Leber (von Uexküll 1942), außerdem die Verteilung in den extrahepatischen Geweben und die Ausscheidung durch die Niere. Nach Moyer u. a. (1943) werden die Werte nach kürzeren Zeitabschnitten besonders durch die Resorption beeinflusst, nach längeren Zeitabschnitten durch Speicherung und Verwendung. Es ist jedoch zu bedenken, daß nach von Uexküll die Leber gerade vor dem Einstrom in den allgemeinen Kreislauf ihren größten Einfluß auf den Galaktosestoffwechsel ausübt. Man wird daher aus der Höhe des Galaktosespiegels keine Rückschlüsse auf die Resorption im Darm ziehen können. Wohl aber spricht ein verzögerter Galaktoseanstieg für eine Resorptionsverzögerung, da die Fähigkeit der Leberzelle zur fermentativen Umwandlung der Galaktose in der Zeiteinheit gleich ist.

Die Resorption der Galaktose kann theoretisch erstens durch Osmose, zweitens durch eine aktive Zelleistung erfolgen (Hewitt). Bei einer spezifischen Zellfunktion müßte die Resorption mit einer bestimmten Intensität verlaufen, die von der Kapazität des Fermentsystems und der Art des Zuckers abhängt. Bei einem osmotischen Vorgang müßte sie entsprechend der Konzentration der Zuckerlösung schwanken (Verzar 1937). Nach Versuchen von Wagner (1914) spielt die Zuckerkonzentration keine wesentliche Rolle, da die Galaktoseprobe bei Verabreichung der gleichen Galaktosemenge in 1/4 und 1 l Wasser die gleichen Ergebnisse zeigt. Für Glucose sahen Trimble, Carey und Maddock (1933) gleichbleibende Resorptionsgeschwindigkeiten bei Konzentrationen zwischen 4,5 und 46% und absoluten Mengen zwischen 20 und 83 g. Nach Cori und Goltz (1925/26) und Moseley und Chornock wird aus dem Darm in der Zeiteinheit stets die gleiche Menge von Glucose oder Galaktose resorbiert. Im Gegensatz dazu war bei MacKay und Bergmann (1933) die Glucoseresorption in der ersten Stunde höher als in den späteren und proportional der Konzentration und Menge. Auch Emslie und Henry (1933) fanden bei Hühnern einen Abfall der Resorptionskonstante von 90 Minuten zu 90 Minuten. Nun scheint bei hohen Zuckerkonzentrationen im Magen-Darmtrakt zunächst eine Verdünnung stattzufinden. So liegt nach Ravdin, Johnston und Morrison (1933) die Glucosekonzentration im Intestinum eine Stunde nach peroraler Gabe von Glucoselösungen zwischen 3,5 und 50% immer bei 2,4 - 5,3%. Nach Magee und Reid (1931) werden hochkonzentrierte Glucoselösungen im Magen auf 13,5% verdünnt. Verzar fand, daß die Resorption von Glucose- und Galaktoselösungen aus

einem abgebandenen Darmstück bis zu einer Konzentration von etwa 13,5% konstant war. Bei dieser Konzentration wurde die Konzentrationsgeschwindigkeit der Glucose und Galaktose erreicht von der Resorptionsgeschwindigkeit der durch Diffusion resorbierten Substanzen. Gleichzeitig setzte eine starke Darmsekretion ein. Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich daher vielleicht so erklären, daß bei hohen Konzentrationen von Glucose und Galaktose die Resorption zunächst teilweise durch Osmose erfolgt und erst nach der Verdünnung durch Sekret die gleichmäßige Resorption durch fermentative Zelleistung einsetzt. Für eine spezifische Resorptionsleistung der Darmschleimhaut spricht auch die Tatsache, daß bei den verschiedenen stereoisomeren Hexosen die Resorptionsgeschwindigkeit verschieden ist (Wilbrandt und Laszt 1933), während nach Cori und Goltz in der Peritonealhöhle die verschiedenen Hexosen gleich schnell resorbiert werden und die Resorptionsgeschwindigkeit mit der Zeit abnimmt. Auch nach Zerstörung des Darmendothels gleichen sich die Resorptionsgeschwindigkeiten der verschiedenen Zucker einander an.

Die Resorptionsleistung des Darmepithels wird durch Zugabe von Phosphat gefördert (Wilbrandt und Laszt) und gehemmt durch Monojodessigsäure (Wilbrandt und Laszt, Verzar) und durch Phlorizin (Wertheimer 1933). Der Phosphatgehalt eines Darmschleimhautextraktes nimmt ab bei Zugabe von Glucose, Galaktose und Fructose (Laszt 1935). Die spezifische Leistung eines Darmepithels besteht daher wahrscheinlich in der Schaffung eines Konzentrationsgefälles durch Phosphorylierung der Hexosen (Verzar).

Die Resorptionsbedingungen für Galaktose sind im Vergleich zu anderen Hexosen sehr günstig. Setzt man die Resorptionsgeschwindigkeit für Glucose gleich 100, so beträgt sie nach Cori und Goltz für Galaktose 110, für Fructose 43. Ähnliche Werte für Glucose und Galaktose fanden Wilbrandt und Laszt und Wertheimer. Auch nach King und Aitken wird Galaktose am leichtesten resorbiert, während sie nach Hewitt, Emslie und Henry und Verzar nur wenig hinter Glucose zurücksteht. Die Resorption beginnt sehr rasch, da Blöch und Weiß (1930) schon 5 Minuten nach peroraler Galaktosegabe eine Erhöhung des Zuckers im Pfortaderblut fanden.

Störungen der Resorption können sich ergeben aus Motilitätsstörungen am Pylorus, da Galaktose fast nicht aus dem Magen resorbiert wird (Maddock, Trimble und Carey 1933, Moseley und Chornock). Von Uexküll (1940) mißt der Magenmotilität keine große Bedeutung bei, und Ask-Upmark (1940) fand bei 9 Gesunden keinen Unterschied in der Resorption

bei peroraler und duodenaler Gabe. Für den Einfluß der Magenmotilität spricht jedoch die Tatsache, daß Banks, Sprague und Snell (1933) nicht selten nach 5 Stunden noch Galaktose im Magen nachweisen konnten, ferner die beschleunigte Resorption und der unspezifisch positive Ausfall der Galaktoseprobe bei Magenresezierten (Peluffo und Belotti 1949, Eberhard 1952, Müller 1952). Nach Ucyama u.a. (1953) führt auch funktionelle Hypermotilität des Dünndarms zu einer Resorptionsbeschleunigung. Neben der Motilität wurde von einigen Autoren auch der Sekretion ein gewisser Einfluß zugeschrieben, da Donath und Erlsbacher bei perniziöser Anämie und Singer und Wechsler (1934) bei allen Formen von Achylie verminderte oder aufgehobene Galaktosurie sahen. Bauer und Wozasek (1934) weisen jedoch darauf hin, daß bei Remissionen der Anämie eine erhöhte Galaktosurie auftritt, obwohl die Magen-Darmverhältnisse sich nicht verändert haben. Ask-Upmark sah bei 9 Gesunden bei hoher und niedriger Azidität keine Unterschiede in der Galaktoseresorption. Schließlich ist zu bedenken, daß die bei Achylie stets vorhandenen Motilitätsstörungen die Resorption beeinflussen können.

Durch die Galaktoseprobe selbst werden die Resorptionsbedingungen nicht verändert im Gegensatz zur Lävuloseprobe, bei der leicht Diarrhöen auftreten (Bauer 1906, Wagner 1914, Shay, Schloss und Bell 1931, Verzar 1937).

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Resorptionsbedingungen für Galaktose sehr günstig sind, aber auch bei Gesunden ergeben sich einige Möglichkeiten einer störenden Beeinflussung der peroralen Galaktoseprobe: 1. Störungen der Magenmotilität und vielleicht auch Azidität, 2. individuelle Schwankungen der Resorptionsleistung der Darmschleimhaut. Darüber hinaus können Erkrankungen des Magen-Darmtrakts die Galaktoseprobe beeinflussen (Hochheim und Misske 1932, Meranze, Likoff und Schneeberg 1942, Schildknecht 1950), besonders Sprue (von Uexküll 1940), Colitis ulcerosa (Ucyama u.a.). Während nach Jacoby (1927) bei Ulcuserkrankungen die Galaktoseprobe meist negativ ist, beobachtete Frey (1949) wechselnden Ausfall und Ask-Upmark (1940), Meranze, Likoff und Schneeberg (1942), Jahn (1944), Strehler (1948) und Oppenheim, Essellier und Rosemund (1951) häufig positiven Ausfall. Nach Jahn und Ask-Upmark ist die Entstehung eines hepatogenen Ulcus mindestens eine Erklärungsmöglichkeit, Strehler spricht von Hepatopathie bei Ulcuserkrankungen und erwägt verschiedene Möglichkeiten der gegenseitigen Beeinflussung bzw. gleichzeitige Schädigung durch die gleiche Noxe. Außer durch

Magen-Darmerkrankungen können Resorptionsstörungen ausgelöst werden durch Pfortaderstauung bei Leberkrankheiten. Thyreotoxikosen verursachen eine Beschleunigung der Resorption (Meranze, Likoff und Schneeberg 1942 und Beckmann 1953), Myxödem und Addison führen zu einer Verzögerung (Beckmann). Schließlich leiten Moyer u.a. (1943) aus einem verzögerten Galaktoseanstieg im Blut eine Resorptionsverschlechterung im Alter ab.

Die Ausscheidung der Galaktose durch die gesunde und die kranke Niere

Die Auswertung der Galaktoseprobe nach Bauer erfolgt durch die Bestimmung der Zuckerausscheidung im Harn. Daß es sich bei diesem Zucker tatsächlich um Galaktose handelt, bewies Bauer (1906) durch Oxydation zu Schleimsäure. Den gleichen Nachweis führten Hirose (1912) und Wagner (1914), während Reiss und Jehn (1912) sowie Rowe und Chandler (1924) die Galaktose durch Osazonbildung und mikroskopischen Vergleich der Kristalle identifizierten.

Die Ausscheidung der Galaktose durch den Urin kann aber nur dann als zuverlässiger Maßstab für den Galaktosestoffwechsel in der Leber gelten, wenn die Ausscheidung durch die Nieren nicht von der Leistungsfähigkeit der Nieren selbst, sondern nur von der Galaktosekonzentration im Blut bestimmt wird. Denn das Bestehen einer Nierenschwelle würde schon beim Gesunden zu beträchtlichen individuellen Variationen führen (Labbé und Nepveux 1933, Roe und Schwartzman 1933). Trotz zahlreicher Untersuchungen herrscht bisher keine Einigkeit über die Frage, ob für Galaktose eine Nierenschwelle vorhanden ist oder nicht. Sicher ist, daß Galaktose bei sehr viel niedrigerem Blutspiegel ausgeschieden wird als Glucose (L. Pollak 1923, Shay, Schloss und Bell 1931, Fiessinger 1932, Labbé und Nepveux 1933) und auch Fructose (Woodyatt, Sansum und Wilder 1915, Müller 1952). Während aber zahlreiche Autoren (Folin und Berglund 1922, Goldblatt 1925, Harding und Nostrand 1929/30, Shay, Schloss und Bell 1931, Basset, Althausen und Coltrin 1940) die Existenz einer Nierenschwelle ablehnen, wird nach Maliwa (1914) die Ausscheidung durch Zustandsänderung des Nierenepithels beeinflußt. Jezler (1929) betont, daß die Nierenfunktion für die Galaktosurie maßgebend ist. Fiessinger nimmt an, daß die Nierenschwelle für Galak-

tose zwar niedrig, aber nicht gleich Null ist. Labbé und Nepveux geben sie sogar genau an mit einem Mittelwert von 142 mg % gegenüber 170 mg % bei Glucose. Beim Vergleich des Galaktosespiegels im Blut mit der Galaktosurie fanden Roe und Schwartzman (1933) bei 10 Gesunden keinerlei Parallelität und leiteten daraus eine beträchtlich variierende Nierenschwelle ab. Während bei Untersuchungen über das Verhältnis der Galaktosurie zum Gesamtblutzuckeranstieg (St. Pollak 1932, Labbé und Nepveux 1933, von Uexküll 1940) eine Parallele von vornherein nicht zu erwarten war, da die Hyperglykämie nicht der Partialkonzentration der Galaktose entspricht (L. Pollak 1923, Blöch und Weiß 1930), scheint das Fehlen einer strengen Relation zwischen den Blutgalaktosewerten und der Galaktosurie, wie es Roe und Schwartzman (1933) und nach ihnen King und Aitken (1940), Meier (1940), Lauchenauer (1949/50), Hartmann und Mitarbeiter (1954) beobachtet haben, zunächst nur durch die Annahme einer Nierenschwelle für Galaktose erklärlich. Diese Annahme erweist sich jedoch als ein Trugschluß, denn wie schon Rowe und Chandler bemerkten, besteht streng genommen gar keine gemeinsame Basis für den Vergleich der Galaktosewerte im Blut und im Urin, da das eine Mal der Momentwert einer sich ständig ändernden Blutkonzentration gemessen wird, das andere Mal die Summe einer über lange Zeit anhaltenden Ausscheidung durch die Niere. Eine Bestätigung findet diese Anschauung in der Tatsache, daß zahlreiche Autoren (Kröncke 1940, Meier 1940, Schildknecht 1950, Müller 1952) Galaktose im Urin länger nachweisen konnten als im Blut. Das Auftreten der Galaktose im Urin bei bereits negativem Ausfall des Galaktosenachweises im Blut ist aber zugleich ein Zeichen dafür, daß Galaktose höchstens eine sehr niedere Nierenschwelle haben kann. Dafür spricht auch das Einsetzen der Galaktosurie nach sehr geringen peroralen Galaktosegaben (Folin und Berglund 1922, L. Pollak 1923) oder intravenösen Gaben (Woodyatt, Sansum und Wilder) und bei geringem Blutzuckeranstieg (Weltmann 1929) sowie die gegenüber dem Blut stark erhöhte Konzentration im Harn (Hartmann und Mitarbeiter 1954). Von Uexküll (1940) wendet ein, daß die Abnahme und schließlich das Aufhören der Galaktosurie bei verminderter Infusionsgeschwindigkeit nach Woodyatt, Sansum und Wilder nicht mit dem Fehlen einer Nierenschwelle vereinbar sei, da der Blutgalaktosespiegel immer noch beträchtlich hoch sei. Er berücksichtigt jedoch nicht, daß der Prozentsatz der zugeführten Galaktose, die verwendet werden kann, bei Abnahme der zugeführten Galaktosemenge ständig steigt. Daß es trotz niedriger oder fehlender Nierenschwelle zu einem beträchtlichen Anstieg des Galaktosespiegels im Blut kommen kann, be-

ruht darauf, daß die Ausscheidung durch die Nieren eine gewisse Zeit braucht und nicht mit der Zufuhr Schritt halten kann (Weltmann 1929, Singer und Wechsler 1934). Der zweite Einwand von Uexkülls, daß nach Cori (1925/26) der Prozentsatz der resorbierten Galaktose, die ausgeschieden wird, mit der Zeit zunimmt, wird durch Cori und Cori (1927/28) entkräftet, da die Zunahme nur eine scheinbare ist und die Ausscheidung nach Einstellung eines Gleichgewichtes konstant bleibt.

Zusammenfassend kann man mit Harding und Grant (1932/33), Singer und Wechsler und Schildknecht sagen, daß die Nierenschwelle, wenn sie überhaupt vorhanden ist, sehr nieder sein muß. Eine endgültige Entscheidung der Frage, ob Galaktose eine Nichtschwellensubstanz ist, d.h. nur durch Filtration ausgeschieden wird, oder ob sie (in geringem Maße) auch durch die Tubuli beeinflußt wird, wäre nur durch eine genaue Bestimmung der Galaktoseclearance möglich. Durch sie wäre man auch in der Lage, die Rolle der Nieren für die Galaktoseprobe bei verschiedenen Erkrankungen zu ermitteln (Paris 1953). Die einzige mir bekannte Bestimmung der Galaktoseclearance wurde von Hein-Sekula und Siedek (1953) vorgenommen, um die Wirkung von ACTH auf die Galaktoseprobe zu untersuchen. Die Autoren errechneten die Galaktoseclearance in bezug auf die Kreatininclearance mit und ohne ACTH und fanden, daß nach ACTH die Clearance ansteigt, und zwar (bei bekanntem Glomerulusfiltrat) nur auf Grund einer verminderten Galaktoserückresorption. Daraus kann man schließen, daß Galaktose normalerweise in den Tubuli, wenn auch in geringem Maße, rückresorbiert wird und daß somit tatsächlich eine Nierenschwelle für Galaktose vorhanden ist. Aber selbst dann, wenn Galaktose nur durch Filtration ausgeschieden würde, ist ein Einfluß der gesunden Nieren auf die Galaktosurie nicht auszuschließen, da auch die Filtration, gemessen durch die Inulinclearance, abhängig von Alter und Geschlecht, aber auch zu verschiedenen Zeiten beim gleichen Individuum erheblichen Schwankungen unterliegt (Hamm 1956).

Haben wir bisher nur den Einfluß der gesunden Niere betrachtet, so ist selbstverständlich, daß eine kranke Niere die Galaktosurie in noch stärkerem Maße beeinflussen muß. Kahler und Machold (1922) beobachteten bei Nierenerkrankungen hohe Blutzucker- und niedere Harnzuckerwerte durch Abnahme der Durchlässigkeit der Nieren für Galaktose. Die Retention der Galaktose kann dabei beruhen auf einer Filtrationsinsuffizienz oder auf einer vermehrten Rückdiffusion durch zerstörte Tubuli (Bour 1950). Sie wird daher am häufigsten bei der chronischen, aber auch bei der akuten Nephritis beobachtet (Maliwa 1914, Shay, Schloss und Bell 1931, Fiessinger 1932, Krönicke 1940, Paget

1952) und von Bauer und Wozasek (1928) auch bei einer Nephrose. Nach Bour tritt die Undurchlässigkeit der Nieren für Galaktose dann auf, wenn sie auch für andere Nichtschwellensubstanzen besteht. Nach Kröncke ist die Galaktosurie nur in Fällen mit Rest-N-Anstieg herabgesetzt. In extremen Fällen kann es zur nephrogenen Agalaktosurie kommen (Singer und Wechsler 1934). Sehr viel häufiger ist jedoch eine geringgradige Erschwerung der Galaktoseausscheidung, die sich auf die Galaktosurie entgegengesetzt auswirkt wie eine Störung der Leberfunktion und daher besonders bei gleichzeitiger leichter Schädigung von Leber und Niere zu Fehlschlüssen Anlaß geben kann (Chiray, Maschas und Germond 1940), während ein Irrtum bei schwerer Nierenschädigung schon durch das klinische Bild vermieden werden kann.

Mit einer Störung der Galaktoseausscheidung ist auch zu rechnen, wenn zwar keine Nierenerkrankung mit anatomisch faßbaren Veränderungen vorliegt, wohl aber eine Funktionsstörung im Sinne des extrarenalen Nierensyndroms (Nonnenbruch). Eine Sonderform, das hepatorenale Syndrom, könnte hier eine besondere Rolle spielen. Schon lange sind Störungen im Wasserhaushalt bei Lebererkrankungen bekannt und sowohl bei der akuten Hepatitis wie bei der Zirrhose immer wieder beschrieben worden (Cohnheim und Lichtheim 1877, Adler 1923, Adlersberg 1934, Nonnenbruch 1937, Jahn 1944, Wollheim 1951, Welin 1952 und viele andere). Außer der Oligurie besteht vielfach eine Hypostenurie (Adler 1923, Meczner 1933, Nonnenbruch 1937, Hand und Albus 1952, Lichtman 1954). Beim eigentlichen hepatorenenalen Syndrom nach Nonnenbruch tritt zur Oligurie und Hypostenurie noch eine Rest-N-Erhöhung. In manchen Fällen findet sich im Urin Eiweiß (Oettel 1943, Siede 1951, Giraud, Lévy und Latour 1953, Knorre 1954), gelegentlich auch Erythrozytenzylinder (Wollheim 1951, Benda, Rissel und Stefenelli 1954, Lichtman 1954). Häufig ist der Urinbefund jedoch negativ. Die Vorgänge, die zu diesem hepatorenenalen Syndrom führen, sind außerordentlich komplex und zum Teil noch nicht endgültig geklärt. Zunächst ist zu denken an eine Störung der Speicherfunktion für das aus dem Darm resorbierte Wasser, die eng mit der Tätigkeit der Leber als Blutdepot zusammenhängt (Leibetseder und Günther 1953, Hoff 1957) und eine Einengung des vaskulären Strombettes mit Steigerung des portalen Drucks (Mathé und Lissac 1955). Bei Lebererkrankungen tritt jedoch nicht eine isolierte Störung des Wasserhaushaltes auf, sondern es kommt auch zu Verschiebungen im Mineralstoffwechsel. NaCl ist im Serum vermindert (Labby und Hoagland

1947, Cugudda und Agnisetta 1953, Soyka 1953, Lichtman 1954, Mathé und Lissac 1955) und wird durch die Niere retiniert (Oettel 1943, Epstein, Lesser und Berger 1950, Benda und Rissel 1950, Giraud, Lévy und Latour 1953, Soyka 1953, Lichtman 1954), Kalium dagegen vermehrt ausgeschieden (Benda und Rissel, Schönberg 1953). Nach Schönberg sollen diese Verschiebungen des Na/K-Quotienten nur beim Koma hepaticum auftreten. Leibetseder und Günther konnten überhaupt keine typischen Mineralverschiebungen feststellen.

Außer diesen Änderungen des Mineralstoffwechsels werden hormonale Störungen für das hepatorenale Syndrom verantwortlich gemacht. Im Harn Leberkranker findet sich eine deutliche Vermehrung antidiuretischer Substanzen (Labby und Hoagland 1947, Schönberg 1953, Mathé und Altman 1954, Miller und Townsend 1954). Von zahlreichen Autoren wird eine mangelhafte Inaktivierung des Adiuretins durch eine kranke Leber angenommen (Sati Eser 1950, Siegler und Faludi 1953, Tüzükam 1953, von Knorre 1954), von anderen abgelehnt (Mathé und Altman, Miller und Townsend). Nach Brinie (1953) wird Adiuretin von allen Organen, am stärksten jedoch von der Leber zerstört. Dicker und Greenbaum (1954) erreichten in vitro eine vollständige Inaktivierung nur bei gleichzeitiger Einwirkung von Leber- und Nierenschnitten. Außer der Hypophyse scheint auch die Nebennierenrinde eine Rolle zu spielen. Nach Benda, Rissel und Stefennelli (1953) soll durch Cortison und noch mehr durch DOCA die Diuresehemmung bei lebergeschädigten Tieren aufgehoben werden, dagegen wird die Adiuretinwirkung durch DOCA nicht verhindert. Nach Schönberg wird die Förderung der Wasserausscheidung durch Mineralocorticoide verdeckt durch ihre Natrium retinierende Wirkung. Hand und Albus sowie Mathé und Lissac nehmen bei Leberschäden einen gestörten Abbau von DOCA an, Hoff dagegen einen sekundären Aldosteronismus. Daneben soll die Leber selbst diuretische und antidiuretische Substanzen bilden (Adlersberg, Oettel), die aber nach Schönberg mindestens zum Teil durch Inaktivierung oder Aktivierung von Hypophysen- und Nebennierenrindenhormon wirken.

Daneben kann das bei Zelldegeneration frei werdende denaturierte Lebereiweiß zur toxischen Nierenschädigung führen (Oettel). Soyka nimmt an, daß dadurch zunächst eine Tubulusdegeneration (Nephrose) entsteht, die dann durch Antikörperbildung gegen das frei werdende Niereneiweiß in eine Nephritis übergehen kann. In der Tat finden sich in der Niere bei schwerem hepatorenalem Syndrom gelegentlich neben tubulären Degenerationen nephritische Zeichen

(Nunes 1952, László und Gáál 1952, Lichtman 1954).

Clearanceuntersuchungen bei hepatorenalem Syndrom ergeben eine verminderte Nierendurchblutung (Hand und Albus, Cugudda und Agnisetta, Deutsch und Ellegast 1955). Sie erklärt sich durch den Blutdruckabfall und die Verminderung des Herzminutenvolumens bei Lebererkrankungen (Nonnenbruch, Oettel, Wollheim), durch den Abstrom des Wassers in die Gewebe infolge der Mineralverschiebung (Oettel) und die Erhöhung der Kapillardurchlässigkeit, besonders in der Leber (Wollheim, Benda und Ellegast 1952, Welin 1952, Mathé und Lissac). Die Filtration, gemessen durch die Kreatinin- oder Inulinclearance, zeigt bei hepatorenalem Syndrom tief normale oder erniedrigte Werte (Hand und Albus, Giraud, Lévy und Latour, Siegler und Faludi, Deutsch und Ellegast, Mathé und Lissac). Dagegen ist die tubuläre Rückresorption für Natrium und Wasser normal oder erhöht (Riddel 1951, Hand und Albus, Cachera, Darnis und Lubetzki 1953, Deutsch und Ellegast, Mathé und Lissac).

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß bei Bestehen eines hepatorenalen Syndroms die Ausscheidung der Galaktose sehr wohl in verschiedenem Ausmaß beeinflußt werden kann. Die Beurteilung der Galaktoseprobe auf Grund der Galaktosurie kann also nicht nur bei primären Nierenerkrankungen, sondern auch bei extrarenalem Nierensyndrom schwierig sein.

Die Galaktoseprobe bei fieberhaften Erkrankungen

Bei fieberhaften Erkrankungen kommt es im Organismus zu Verschiebungen im Stoffwechsel, die Resorption und die Nierenfunktion können gestört sein und nicht zuletzt auch die Leberfunktion. Aus diesen Tatsachen läßt sich schon theoretisch schließen, daß die Galaktoseprobe durch fieberhafte Erkrankungen beeinflußt werden kann. Banks, Sprague und Snell (1933) mahnen daher zur Vorsicht in der Beurteilung der Galaktoseprobe bei Fiebernden. Beobachtet wurde eine Verschlechterung der Galaktosetoleranz bei fieberhaften Erkrankungen und ihre Besserung in der Rekonvaleszenz zuerst durch Pari und Dalle Ore (1912). Strauss (1913) und Hochheim und Misske (1932) sahen nur in einzelnen Fällen einen Anstieg der Galaktoseausscheidung. Ein positiver Ausfall der Galaktoseprobe bei Fiebernden soll nach Bode (1931) immer bei schlechtem Allgemeinbefinden vorkommen, nach Strauss einer

Leberinsuffizienz entsprechen. Frey (1949), der eine verminderte Galaktosetoleranz einem Leberschaden gleichsetzt, reiht unter seine Leberfälle verschiedene Infektionskrankheiten und rheumatische Erkrankungen. Unter 97 Fällen von Gelenkrheumatismus sahen Laine, Holopainen und Koskinen (1955) 40mal einen positiven Ausfall der Galaktoseprobe, unabhängig von der Schwere der Erkrankung und der ACTH-Therapie. Nach Gamp, Gros, Kirnberger und Bopp (1955) kommen Leberfunktionsstörungen bei primär und sekundär chronischer Polyarthrit in einem hohen Prozentsatz der Fälle vor. Man darf wohl mit Grün (1953) annehmen, daß entsprechend der zentralen Stellung der Leber bei jeder Krankheit mit einer Leberfunktionsstörung gerechnet werden muß. Trotzdem darf man meines Erachtens bei fieberhaften Erkrankungen den Ausfall der Galaktoseprobe nicht unbedingt der Leberfunktion parallel setzen, da, wie schon oben erwähnt, auch andere für die alimentäre Galaktosurie wesentliche Faktoren gestört sein können.

EXOGENE BEEINFLUSSUNG DER GALAKTOSEPROBE

Die Auswertung der Galaktoseprobe als Leberfunktionsprüfung kann durch exogene Einflüsse wie Nahrungs- und Genußmittel oder Medikamente ebenso gestört werden wie durch endogene. Diese Fehlerquellen lassen sich jedoch durch geeignete Versuchsbedingungen leicht ausschalten, wenn man sie kennt.

1. Nahrungsmittel

Es ist seit langem bekannt, daß die vorausgehende Diät auf die Stoffwechselfunktionen der Leber einen wesentlichen Einfluß ausübt, besonders auf den Kohlenhydratstoffwechsel (Bollman und Mann 1931/32, Meythaler und Gerstenberg 1939). So hängen Retention und Verbrauch der Galaktose von der gleichzeitig verfügbaren Glucose ab (Rowe und Chandler 1924). Bei Hunger ist die Galaktoseprobe nach Banks, Sprague und Snell (1933) nur mit Vorsicht zu verwenden. Wierzuchowski (1931) streitet einen solchen Einfluß ab. Untersuchungen des Blutzuckers bzw. des Galaktosespiegels im Blut zeigten jedoch einen höheren Anstieg nach längerem Fasten (Reinhold und Karr 1927, Roe und Cowgill 1935, Meythaler und Gerstenberg 1939), sowie eine Besserung der Galaktosetoleranz und verminderte Galaktosurie durch gleichzeitige Gaben von gleichen Mengen Ga-

laktose und Glucose oder der entsprechenden Menge Laktose (Folin und Berglund 1922, Bodansky 1923, Rowe und Chandler 1924, Cori und Cori 1927/28). Der Blutzucker ist niedriger als der Summe der beiden Zucker entspricht (Blöch und Weiß 1929, Weltmann 1929). Weitere Versuche ergaben, daß die Glucosewirkung nur bei peroral gegebener Galaktose auftritt, nicht bei intravenös zugeführter (Corley 1927, Lauchenaue 1949/50, Baur 1950, Hein-Sekula und Siedek 1953). Es ist dabei gleich, ob die Glucose-Applikation per os oder i. v. erfolgt (L. Pollak 1932, Schneiderbauer 1950). Außer Glucose hat auch Fructose einen Galaktosetoleranz erhöhenden Effekt, der nach Bodansky sowie nach Rowe und Chandler geringer, nach Schneiderbauer sogar größer als bei Glucose ist. Auch Polysaccharide steigern die Galaktosetoleranz (Blöch und Weiß 1929), ebenso glucoplastische Aminosäuren (Blöch 1930, Gneiting 1933, Lauchenaue). Die glucoplastischen Aminosäuren sollen allerdings bei schweren Leberschädigungen die Galaktosetoleranz verschlechtern, da ihre Desaminierung dann eine Belastung für die Leber darstelle (Gneiting). Schließlich sei noch einmal darauf hingewiesen, daß auch ein hormonell bedingter, endogener Blutzuckeranstieg die Galaktosetoleranz verbessert.

Es sind zahlreiche Versuche unternommen worden, den Einfluß der Glucose und der anderen Kohlenhydrate auf die Galaktosetoleranz zu erklären. Ein Einfluß auf die Niere, etwa durch Erhöhung der Nierenschwelle, erscheint von vornherein unwahrscheinlich und wird von Weltmann mit der Begründung abgelehnt, daß die Ausscheidung der Galaktose keineswegs verzögert ist. L. Pollak (1932) und Baur sprechen ganz allgemein von einer Anpassung an natürliche Nahrungsverhältnisse. Die Möglichkeit einer unvollständigen Galaktoseresorption aus dem Darm wurde schon von Blöch und Weiß (1929) durch Stuhlproben ausgeschlossen. Bodansky und Hirschhorn, Pollak und Selinger (1930) denken jedoch an eine Resorptionsverzögerung. Diese Vermutung wird bestärkt durch die Tatsache, daß Glucose die Galaktosetoleranz nur bei peroraler Galaktosezufuhr verbessert, nicht bei intravenöser (Corley). Cori (1925/26) konnte den Nachweis erbringen, daß von zwei gleichzeitig peroral applizierten Zuckern in der Zeiteinheit insgesamt nur etwa ebensoviel Zucker resorbiert wird wie von einem der beiden Zucker bei getrennter Gabe. Das erklärt sich nach Verzar (1937) dadurch, daß die für die Resorption verantwortlichen Phosphorylierungsvorgänge bei den Hexosen gleich sind und ein Maximum nicht überschreiten können. Außerdem wird nach Cori (1925/26) die Galaktose aus dem Gemisch langsamer resorbiert als die Glucose im Gegensatz zur größeren Resorptionsgeschwindigkeit bei ge-

trennter Verabreichung. Die Menge der aus dem Gemisch resorbierten Galaktose nimmt nach Cori und Cori (1927/28) stündlich zu entsprechend der fallenden Glucosekonzentration im Darm.

Die Resorptionsstörung dürfte jedoch kaum die einzige Ursache für die verbesserte Galaktosetolereanz sein, da die Galaktosämie und Galaktosurie nicht protrahiert sind und eine Verbesserung der Galaktosetoleranz auch dann auftritt, wenn Glucose i.v. gegeben wird (L. Pollak 1932, Lauchenauey). Außerdem sahen Moseley und Chornock (1947) bei der Untersuchung der Resorption von Galaktose aus einem abgeschlossenen Darmstück eine deutliche Senkung der Galaktosämie, wenn sie 1/2 Stunde vorher Glucose gaben, während die aus dem Darm resorbierte Galaktosemenge mit und ohne Glucose gleich groß war. Die Glucose muß also auch auf die Galaktosefixation in der Leber wirken, wie schon Weltmann und L. Pollak (1932) angenommen haben. Die in der Leber zurückgehaltene Galaktose kann erstens als solche fixiert, zweitens in Glykogen verwandelt werden, drittens könnte die Leber einen Einfluß auf die Verwendung im Gewebe ausüben (Blöch und Weiß 1929, Weltmann 1929, von Uexküll 1940). Theoretisch könnten die Kohlenhydrate auf den Galaktosestoffwechsel in der Leber wirken, erstens indem sie Galaktose bei der Glykogenese durch Aktivierung des hepatischen Umsatzes mitreißen (Blöch und Weiß 1929, Baur 1950), so daß, wie Weltmann es ausdrückt, die Galaktose auf den Schienen der Glucose läuft, zweitens indem sie durch eine Erhöhung des Leberglykogens die Leberfunktion bessern, da zahlreiche Autoren eine Abhängigkeit der Aktivität der Leberzellen vom Glykogengehalt annehmen (Bollman und Mann 1931/32, Eppinger 1937, Meythaler und Gerstenberg 1939, Popper und Schaffner 1950, Schneiderbauer 1950, Hartmann 1951, Fuss 1957). Diese früher allgemeine Ansicht wird heute von einigen Autoren bezweifelt, da bei Lebererkrankungen mit erniedrigter Galaktosetoleranz der Glykogengehalt der Leberzellen mikroskopisch normal sein kann (Siegmond 1942, Sherlock 1946, Roholm und Iversen, Meythaler und Kühnlein 1951, Welin 1952). Gegen eine entscheidende Bedeutung des Glykogenreichtums der Leber spricht auch die Beobachtung von Lauchenauey, daß bei mehrfacher Galaktosebelastung der Galaktosespiegel im Blut ansteigt, sowie die Beobachtung von Weltmann, daß eine über den ganzen Tag verteilte Glucosegabe wirkungslos ist. Außerdem war in Tierversuchen von Uexkülls (1940) die Glykogenbildung aus Galaktose vom Glykogengehalt der Leber unabhängig.

Schließlich ist bei der Verbesserung der Galaktosetoleranz noch an hormonale Einflüsse zu denken (Baur). Da Insulin die Galaktoseassimilation verbessert, könnte eine durch Glucose bewirkte Insulinausschüttung die Ursache für die verminderte Galaktosurie sein. Weltmann hält diesen Effekt für unwahrscheinlich, da er nach 30 Einheiten Insulin eine geringere Abnahme der Galaktosurie sah als nach Glucose. Außerdem wäre die Insulinwirkung erst 2 Stunden nach Glucosezufuhr zu erwarten. Den gleichen Schluß zieht von Uexküll (1940) aus der Beobachtung, daß nach intravenöser Galaktosegabe die Toleranzverbesserung ausblieb. Ferner weist Lauchenaue darauf hin, daß die Glucosewirkung sogar bei Diabetikern mit Insulinmangel zustande kommt.

Bei Zusammenfassung der Literatur kommt man zu dem Ergebnis, daß Glucose, Fructose, Polysaccharide und glucoplastische Aminosäuren nur auf oral applizierte Galaktose wirken, und zwar einmal durch eine Resorptionsverzögerung, darüber hinaus wahrscheinlich aber auch durch Verbesserung der Galaktoseassimilation in der Leber, wobei ihr Wirkungsmechanismus in der Leber zunächst offenbleibt. Vielleicht spielt dabei auch der langsamere Zustrom und die dadurch verbesserte Galaktoseverwertung eine Rolle (Cori und Cori 1927/28). Der Insulinmobilisation dürfte dagegen höchstens eine ganz geringe Bedeutung zukommen.

2. Alkohol

Bei der Einwirkung des Alkohols auf die Galaktoseprobe ist streng zu unterscheiden zwischen chronischem Alkoholismus einerseits und Alkoholzufuhr gleichzeitig mit der Galaktose oder kurz vorher andererseits.

Die Untersuchungen bei chronischem Alkoholismus führten zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen, die sich zum Teil schon aus der verschiedenen Auswahl der Fälle erklären. Ein Teil der Autoren untersuchte Alkoholiker, die keine Anzeichen von Leberschädigung aufwiesen, andere rechnen Fettlebern und sogar Zirrhosen bei Alkoholikern zu ihren Fällen von chronischem Alkoholismus. Außerdem ergeben sich Unterschiede durch den Gebrauch von verschiedenen Galaktoseproben. Büchler (1927) sah Leberfunktionsstörungen und eine positive Galaktoseprobe bei Gewohnheitstrinkern fast regelmäßig, ebenso Faust, Gros, Kirnberger und Bisser (1953) bei Fällen mit neurologischer Komplikation. Dagegen sollen nach Staub (1929), Fiessinger (1931), Bauer und Wozasek (1934) die Galaktoseproben bei chronischem Alko-

lismus negativ ausfallen. Voegtlin, Broz und Moss (1949) fanden bei gutem Gesundheitszustand nur selten einen positiven Ausfall. Nach Becher (1941) geht eine pathologische Galaktosurie meist mit anderen Leberfunktionsstörungen einher. Bei alkoholischer Fettleber kann die Galaktosetoleranz nach Colcher, Patek und Kendall (1946), Welin (1950) leicht erniedrigt sein. Allgemein kann man wohl mit Albot, Dupuy, Herman und Corteville (1954) annehmen, daß die Zahl der positiven Ausfälle mit der Schwere der anatomischen Leberveränderung zunimmt.

Mit der gleichzeitigen Gabe von Alkohol und Galaktose beschäftigte sich als erster Wagner (1914). Er fand eine Erhöhung der vorher schon pathologischen Galaktosurie. Diese Beobachtung wurde bestätigt von Bauer (1932), selbst bei kleinen Alkoholdosen von 18 und sogar 9 g. Ähnliche Beobachtungen machten Stenstam (1946) und Staub (1947). In ihren Versuchen von 1934 stellten Bauer und Wozasek einen Anstieg der Galaktosurie nur bei Gesunden regelmäßig fest, er fehlte dagegen bei akuter Hepatitis, während es bei subakuter Leberdystrophie durch toxische Wirkung wieder zu einem Anstieg der Galaktosurie kam. Auch Greenman, Tipping und Rosenbaum (1949) vermißten eine Zunahme der Galaktosurie bei Leberzirrhose. Es ist unwahrscheinlich, daß der Alkohol in so kleinen Mengen eine momentane Leberschädigung erzeugt, zumal Greenman, Tipping und Rosenbaum keinen Einfluß auf die Glucose-, Lävulose- und Bromsulphaleinprobe sahen. Eine Resorptionsbeschleunigung durch den Alkohol ist ebenfalls unwahrscheinlich, da die Galaktosurie nach Stenstam auch bei intravenöser Applikation vermehrt ist und nach Bauer bei gleichzeitiger Zufuhr von Glucose und Alkohol der Blutzuckerspiegel nicht ansteigt. Es scheint also speziell der Galaktosestoffwechsel gestört zu werden, was vielleicht durch die Beobachtung von Trucco, Caputto, Leloir und Mittelman (1948) erklärt werden kann, daß die Galaktokinase-Aktivität in "galac"-Hefe viel leichter durch Alkohol zerstört wird als die Hexokinase-Aktivität.

3. Medikamente

Die Wirkung von Ergotamin und Atropin wurde bereits in dem Kapitel "Nervöse Einflüsse auf den Galaktosestoffwechsel" besprochen, die von Adrenalin in dem Kapitel "Hormonale Einflüsse auf den Galaktosestoffwechsel".

Ein weiteres, mehrfach in seiner Wirkung auf die Galaktosetoleranz untersuch-

tes Medikament ist Histamin. Faltischek (1935) sah bei subkutaner Histamin-Injektion 3/4 Stunde nach der Galaktosegabe eine hochgradige Zunahme der Galaktosurie bei Ikterus catarrhalis, während bei Gesunden nur geringe Änderungen auftraten und bei mechanischem Ikterus Änderungen entsprechend der Parenchymschädigung. Er empfahl daher Histaminzusätze zur Verfeinerung der Galaktoseprobe. Rein (1941/42) konnte diese Ergebnisse bei seinen Untersuchungen an Gesunden und Leberkranken nicht bestätigen, sondern fand vielmehr bei beiden gleich häufig Anstieg und Abfall der Galaktosurie. Er rechnete allerdings zu seinen Leberkranken auch Fälle von Äthylismus und Stauungsinduration. Bei Leonard (1954) ergab die Galaktoseprobe mit Histamin bei Gesunden geringe Abweichungen, bei Allergikern einen Abfall der Galaktosurie und bei "Ikterus mit allergischem Einschlag" eine vermehrte Galaktoseausscheidung. Histamin scheint also einen gewissen Einfluß auf die Galaktoseprobe zu haben, die Ergebnisse sind bei den einzelnen Untersuchungen jedoch wechselnd.

Schließlich ist noch zu bedenken, daß Medikamente, die im Urin eine Linksdrehung bewirken, das Ergebnis der Galaktoseausscheidung verfälschen können.

DIE HISTORISCHE ENTWICKLUNG DER GALAKTOSEPROBE

Seit der Einführung durch R. Bauer (1906) ist die Galaktoseprobe so zahlreichen Modifikationen und verschiedenen Auswertungen unterworfen worden, daß es kaum möglich ist, alle zu erwähnen. Es soll daher nur auf die prinzipiell wesentlichen Abweichungen eingegangen werden, von denen jede wiederum mehrere kleine Änderungen erfahren hat.

Zunächst richtet sich ein Einwand gegen die von Bauer verabreichte Galaktosemenge von 40 g. Strauss (1913) hält die Verwendung der von Gesunden gerade tolerierten Galaktosemenge mit Bewertung jeder eben faßbaren Galaktosurie für das bessere Verfahren, da die Steigerung der Galaktosurie mit dem Grad der Überschreitung der Toleranzgrenze nicht immer parallel geht, wie auch Maliwa (1914) und Wörner und Reiss (1914) gezeigt haben. Pari und Dalle Ore (1912) sowie Rowe und Chandler (1924) fordern die Bestimmung der Assimilationsgrenze bei jedem einzelnen durch wiederholte Galaktoseproben mit zu- und abnehmenden Galaktosemengen. Wörner und Reiss lehnen diese Methode jedoch als zu umständlich und kostspielig ab. Dagegen verwendet Strauss eine Dosis von 30 g und Hirose (1912)

eine solche von 25 g als minimale physiologische Assimilationsgrenze.

Über die Höhe der Assimilationsgrenze herrscht jedoch in der Literatur durchaus keine einheitliche Meinung. Während Bauer (1906) und Blöch und Weiß (1929) 30 - 40 g und Shay, Schloss und Rodis (1931) 37 - 40 g als Toleranzgrenze angaben und nach von Uexküll (1940) vom Gesunden auch nach 40 g noch keine Galaktose ausgeschieden wird, soll die Grenze nach von Noorden (1910) und W. Frey (1911) bei 20 g liegen, und L. Pollak (1923) sah beim Gesunden gewöhnlich schon nach 20 g eine leichte Galaktosurie, Folin und Berglund (1922) sogar schon nach 10 g. Wood-yatt, Sansum und Wilder (1915) fordern eine Bestimmung der Toleranz als Geschwindigkeit und nicht als eine Angabe einer Menge. Sie injizieren Galaktose langsam intravenös und sehen in 0,1 g pro kg Körpergewicht und Stunde die Grenze, bei der gerade noch keine Galaktosurie auftritt. Hier taucht gleichzeitig zum ersten Male eine Dosierung nach dem Körpergewicht auf. Rowe und Chandler (1924) sowie Shay, Schloss und Bell (1931) zeigen jedoch in verschiedenen Versuchen, daß keine Abhängigkeit zwischen Körpergewicht und Galaktosetoleranz besteht. Nach Strehler (1948) ist eine individuelle Dosierung bei oraler Gabe schon wegen der individuell schwankenden Resorption unangebracht. Aber auch bei gleichmäßigem Einstrom ins Blut erscheint eine Dosierung entsprechend dem Körpergewicht nicht sinnvoll, da beispielsweise eine Gewichtszunahme, die zu starker Adipositas führt, kaum eine bessere Galaktoseverwertung bedingen dürfte.

Andere Autoren nehmen eine Abhängigkeit der Galaktosetoleranz von Alter und Geschlecht an. So liegt nach Rowe und Chandler die Grenze für die Galaktosetoleranz bei der normalen Frau um 40 g, beim normalen Mann dagegen um 30 g. Die höhere Toleranz der Frau erklären sie mit einer spezifischen Fähigkeit zur Absorption und Verwendung der Galaktose in der Mam-ma. Bei einem Versagen der Gonaden soll auch die Toleranzschwelle der Frau sinken. Shay, Schloss und Bell sowie Roe und Schwartz-man (1932) konnten jedoch in ihren Versuchen eine Geschlechtsdifferenz nicht bestätigen. - Im Säuglings- und Kindesalter wird Galaktose ebenso gut verwertet wie bei Erwachsenen (Schirokauer sowie Moyer und Stern, Hartmann, McCoy, Swarm und Nakasato 1954). Hier ergibt sich nur das Problem der Dosierung. Hartmann und seine Mitarbeiter schlagen 1,75 g pro kg Körpergewicht bei Säuglingen und Kleinkindern vor. Harnack (1951) gibt Kindern bis zu 25 kg 20 g Galaktose in 500 ccm Wasser und Kindern über 25 kg 30 g Galaktose in 750 ccm Wasser. - Über das Verhal-

ten der Galaktosetoleranz im Senium herrscht keine Einigkeit. Während das Alter nach Strauss (1913), Wagner (1914), Shay, Schloss und Bell (1931) keinen Einfluß auf die Galaktosetoleranz hat, sieht Beckmann (1953) im Alter häufig einen pathologischen Ausfall der Galaktoseprobe, nach Rafsky und Newman (1943) sind auch andere Leberfunktionstests häufig positiv. Nach Moyer, Sorter, Oliver und Necheles (1943) und Welin (1952) ist spezielle die Resorption der Galaktose im Alter gestört und kann zu einer falschen Beurteilung der Galaktoseprobe Anlaß geben. Es bleibt die Frage offen, wie weit diese Schwankungen den Rahmen der an sich schon erheblichen individuellen Schwankungen überschreiten und wie weit ein leicht pathologischer Ausfall auf die im Alter zunehmenden Veränderungen der Leber, wie z.B. Stauungsleber oder Gefäßsklerose in der Leber, zurückgeht.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Galaktosetoleranz individuell auch beim Gesunden stark schwankt, daß aber bei 40 g die obere Grenze liegt, bei der ein Gesunder höchstens geringe Galaktosemengen ausscheidet. Wie Wörner und Reiss deutlich machen, ist aber gerade eine Belastung mit einer der oberen Toleranzgrenze entsprechenden Galaktosemenge und quantitativer Bestimmung der Ausscheidung im Urin günstiger, um wirklich alle pathologischen Fälle zu erfassen, als die Menge, die der minimalen physiologischen Assimilationsgrenze entspricht.

Ähnlich wie die Menge der verabreichten Galaktose ist auch die Menge des Lösungswassers variiert worden. Während Bauer ursprünglich die Galaktose in 500 ccm Wasser löst, gibt Fiessinger (1931) in seiner modifizierten Galaktoseprobe nur 200 ccm Wasser wie vor ihm schon Jacoby (1927). Im Gegensatz dazu verabreicht Mecznar (1933) die Galaktose in 1 l Flüssigkeit, um Leber und Niere gleichzeitig zu belasten, da beide oft gleichzeitig von Krankheit befallen seien. Außerdem glaubt er, daß die Leber auf gleichzeitige Galaktose- und Wasserbelastung empfindlicher reagiere. F. Pollak (1937) glaubt ebenfalls, durch Kombination der Galaktoseprobe mit einer Wasserbelastung von 1 l die Ergebnisse verbessern zu können. Er bestimmt neben der Galaktoseausscheidung Harnmenge und spezifisches Gewicht und kann dadurch gleichzeitig Störungen im Wasserhaushalt erfassen, wie sie bei Lebererkrankungen ja häufig vorkommen. Eine Abhängigkeit zwischen der Galaktosurie und der Flüssigkeitsausschüttung fand er nicht. Die gleiche Beobachtung machte auch schon Wagner (1914), der bei Wiederholung der Galaktoseprobe mit 1/4 bzw. 1 l Wasser keine nennenswerten Unterschiede gegenüber der üblichen Galaktoseprobe mit 500 ccm bemerkte. Ebenso wie Pollak

sahen auch Krönicker (1940), Meier (1940), Welin (1952), Leibetseder und Günther (1953) die Pollak'sche Probe als eine Kombination von Volhard'schem Wassertest und Galaktoseprobe an. Erst bei Ludwig (1942), Staub (1947) und Hartmann (1951) taucht die Meinung auf, daß die Verabreichung von Galaktose in 1 l Flüssigkeit die Resorption beschleunigt und dadurch ein plötzliches Galaktoseangebot an die Leber erzielt wird. Wenn man sich aber die Resorptionsbedingungen für Galaktose vergegenwärtigt, muß man diese Anschauung ablehnen. Bestenfalls könnte man an eine Ausschaltung von Motilitätsstörungen des Magens denken. Wahrscheinlicher ist die Annahme von Strehler (1948), daß die wechselnde Nierentätigkeit durch den Wasserstoß etwas ausgeglichen wird. Darüber hinaus gibt die Galaktosebelastung mit 1 l Wasser einen Aufschluß über den wenigstens zum Teil durch die Leber beeinflussten Wasserhaushalt und kann andererseits helfen, Fehler durch grobe Nierenfunktionsstörungen zu vermeiden. Ob die Leber bei gleichzeitiger Wasserbelastung empfindlicher auf die Galaktosebelastung reagiert, scheint bei den oft ganz isoliert vorkommenden Funktionsstörungen fraglich.

Neben diesen Veränderungen der Methodik der Galaktoseprobe erfuhr auch ihre Auswertung bei gleicher Ausgangssituation zahlreiche Wandlungen. Während Bauer (1906) eine Ausscheidung über 3g als pathologisch bezeichnet, wurden später häufig schon geringere Ausscheidungen als Zeichen einer Leberschädigung gewertet. Nach Wörner (1914), Jezler (1929), Eberhard (1952) sind die Werte über 2g als zweifelhaft, über 3g als sicher positiv anzusehen. Ludwig und Strehler nehmen bereits bei einer Galaktosurie von 2,5g in den ersten 1 1/2 bzw. 2 Stunden eine pathologische Herabsetzung der Galaktosetoleranz an. Für Wagner (1914), Steiger (1914) und Kahler und Machold (1922) sind schon Werte von 2g sicher pathologisch, für F. Pollak (1937) sogar schon Werte über 1,2g. Bauer selbst schreibt in einer späteren Arbeit (Bauer und Wozasek 1928), daß Werte zwischen 1 und 3g schon verdächtig auf eine Leberschädigung seien. Er hält dennoch an dem Grenzwert von 3g fest, um nicht durch eine zu hohe Empfindlichkeit den Wert der Probe in der Differentialdiagnose des Ikterus herabzusetzen.

1927 führte Jacoby erstmalig die Ausscheidungsdauer als wesentliches Symptom in der Bewertung der Galaktoseprobe ein. Eine Ausscheidungsdauer über 10-12 Stunden entspricht bei ihm einer positiven Galaktoseprobe. Er wollte dadurch die Fehlerquellen bei Nierenfunktionsstörungen ausschließen und stellte in einem hohen Prozentsatz der Fälle Übereinstimmung mit dem klinischen Befund fest. Bauer und Wozasek (1928) sehen in einer Ausscheidung von Galaktose über 4 Stunden ein Charakteristikum für Leberzirrhose, und Be-

cher (1941) empfiehlt, die Ausscheidungsdauer bei fortgeschrittener Zirrhose zu berücksichtigen, ohne daß er sie in die allgemeine Bewertung der Probe einführt. Fiessinger (1931) gibt in seiner Modifikation der Galaktoseprobe als Grenzwert für die Ausscheidungsdauer 4 Stunden an. Bei Verabreichung der Galaktose in 1 l Flüssigkeit soll die Ausscheidung nach F. Pollak in 1 1/2 Stunden beendet sein. (Er prüfte nur 4 Gesunde). Kröncke und Ludwig geben als Grenzwert 2 Stunden an, Meier 2 1/2 Stunden. Nach Baur (1950) soll eine Ausscheidung über 3 Stunden auch bei Gesunden vorkommen, nach Rein (1941/42) bleibt sie auch bei Kranken oft unter 2 Stunden. Die größte Bedeutung wird der Ausscheidungszeit in der Diagnose chronischer Lebererkrankungen beigemessen (Fiessinger, Thiébaud und Dieryck 1931, Bauer 1933, F. Pollak 1937, Meier 1940, Welin 1952). Aber auch zu Beginn der akuten Hepatitis ist sie verlängert (F. Pollak, Hartmann). Dagegen soll sie von der verabreichten Flüssigkeitsmenge nach F. Pollak unabhängig sein. Die Angabe von Ludwig, daß der Grenzwert der Ausscheidungsdauer von Galaktose nach Verabreichung in 1000 ccm Flüssigkeit bei 2 Stunden liege, bei Verabreichung in 300 ccm dagegen bei 4 Stunden, was eine Verkürzung der Ausscheidungsdauer bei größerer Flüssigkeitsmenge bedeuten würde, ist nicht beweisend, da er im ersten Falle den Urin 1/2 stündlich, im zweiten Falle aber nur 2 stündlich untersucht.

1931 führt Fiessinger als wesentliche Neuerung bei seiner Modifikation der Galaktoseprobe die Bewertung der Galaktosekonzentration im Urin ein. Zwar wiesen auch in diesem Punkt schon Bauer und Wozasek (1928) darauf hin, daß hohe Zuckerkonzentrationen bei spärlichen Harnmengen charakteristisch für Zirrhosen seien, da hier die Harnmengen nicht ausreichen, um 3 g Galaktose auszuschcheiden. Aber erst von Fiessinger wird eine bestimmte Grenzkonzentration in der Beurteilung der Galaktoseprobe eingeführt.

Modifikation nach Fiessinger. Dem nüchternen Patienten werden 40 g Galaktose in 200 ccm Tee gegeben, danach bleibt der Patient 24 Stunden liegen bei Zufuhr von 1500 ccm Flüssigkeit und sammelt nach 2, 4, 10 und 24 Stunden Urin. Ein Gesunder soll in der 1. Portion 75-150 ccm Wasser und weniger als 0,6% Galaktose ausscheiden, in der 2. Portion 75-150 ccm Wasser und weniger als 0,15% Galaktose. Die 3. und 4. Portion sollen galaktosefrei sein, die Gesamtausscheidung 1,5 g nicht überschreiten.

Diese Modifikation soll nach Zadek, Tietze und Gebert (1933) in 60% der Lebererkrankungen positiv ausfallen gegenüber 50% positiver Ergeb-

nisse nach der Bauer'schen Galaktoseprobe. Ludwig sieht bei seinen Leberpatienten mit der Bauer'schen Probe 29%, mit der Modifikation nach Fiessinger 62% positive Ausfälle. Trotz der höheren Empfindlichkeit soll die Modifikation von Fiessinger nach Beckmann (1953) bei mechanischem Ikterus negativ sein. Paget (1952) mißt ihr jedoch keine Bedeutung bei, da sie nach seiner Ansicht mehr den Wasserstoffwechsel erfaßt.

F. Pollak (1937) bestimmt nach Verabreichung von 40 g Galaktose in 1 l Wasser halbstündlich die Menge und Konzentration des Harns sowie die Menge und Konzentration und Ausscheidungsdauer der Galaktose. Dabei soll die Konzentration der Galaktose 0,7% in der Einzelportion nicht übersteigen, die insgesamt ausgeschiedene Menge nicht mehr als 1,2 g und die Ausscheidungsdauer nicht mehr als 1 1/2 Stunden betragen. Eine Zusammenfassung dieser verschiedenen Entwicklungen der oralen Galaktoseprobe mit Bestimmung des Urinzuckers bildet schließlich die

Modifikation nach Ludwig (1942). 40 g Galaktose werden in 1 l dünnem, lauwarmem Tee verabreicht und nach 1 1/2, 2 und 2 1/2 - 3 Stunden im Urin Galaktosemenge und -konzentration bestimmt. Die Grenzwerte liegen bei einer Ausscheidungsmenge von 2,5 g und einer Konzentration von 0,35% in 1 1/2 Stunden. Die Ausscheidungsdauer soll 2 1/2 Stunden nicht überschreiten. Eine gewisse Vereinfachung der Probe gibt Strehler (1948), der bei gleichen Ausgangswerten nur nach 2 und 3 Stunden Urin abnimmt. In der 1. Portion bewertet er eine Menge von 2,0 - 2,5 g und eine Konzentration von 0,2 - 0,25% als zweifelhaft und eine Menge über 2,5 g und eine Konzentration über 0,25% als sicher pathologisch. Die 2. Portion soll frei von Galaktose sein.

Erst durch die Modifikation nach Ludwig und Strehler ist die Galaktoseprobe für den klinischen Gebrauch wieder bedeutungsvoll geworden (Kipping und Krettek 1953). Sie erreicht dadurch eine hohe Empfindlichkeit (Küchmeister 1950, Schaefer 1951, Grünh 1953, Crecelius 1955). In Versuchen von Ludwig fiel bei sicher Leberkranken die Galaktoseprobe nach Bauer nur in 29%, nach Fiessinger in 62% positiv aus. Mit seiner eigenen Modifikation erhielt er dagegen 89% positive Ausfälle, Strehler 88% und Frey (1949) 81,5%. Nach Staub (1947) ergab die Modifikation von Ludwig 25% mehr pathologische Ergebnisse als die Bauer'sche Probe. Nach Erfahrungen von Küchmeister (1956) soll sie von allen Leberfunktionsproben den größten Prozentsatz positiver Resultate erreichen.

Mit der Modifikation von Ludwig und Strehler hat die Entwicklung der peroralen Galaktoseprobe mit Bewertung der Galaktosurie wohl ihren Abschluß erreicht. Alle späteren Änderungen sind geringfügig und nicht von grundlegender Bedeutung. So empfiehlt Grün eine Galaktosekonzentration von 0 - 0,15% schon als fraglich und über 0,15% als sicher pathologisch anzusehen, um jeden Parenchymschaden zu erfassen. Im Gegensatz dazu soll nach Kuchmeister (1956) ein Zweistundengrenzwert von 0,35% besser den klinischen Erfahrungen entsprechen.

Nach Strehler wird ein positiver Ausfall am häufigsten durch die Konzentration, am seltensten durch die Dauer erzielt. Obwohl die ausgeschiedene Menge häufiger einen pathologischen Wert zeigt als die Ausscheidungsdauer, kann sie dennoch nach Strehler am ehesten vernachlässigt werden, da sie nur bei gleichzeitig erhöhter Konzentration pathologisch ist. Schaefer und Grün vernachlässigen die ausgeschiedene Galaktosemenge ganz, um dadurch die Probe zu vereinfachen. Hartmann (1951) berücksichtigt alle 3 Werte, hält aber die Dauer für den wichtigsten, während die Konzentration nur bei chronischen Erkrankungen von Bedeutung sei. Gegen die alleinige Bewertung von Konzentration und Dauer wenden sich Müller (1952) und Eberhard (1952). Eberhard stellte 124 mal parallel Galaktoseproben nach Bauer und Strehler an. Dabei fiel die Bauer'sche Probe 40 mal positiv aus, die Modifikation nach Strehler 100 mal. Er zeigte jedoch, daß diese sehr viel größere Empfindlichkeit nur scheinbar einer verminderten Galaktosetoleranz entspricht, denn bei genauer Untersuchung der 60 Fälle, die nur nach Strehler positiv waren, zeigten 49 Störungen des Wasserhaushalts. An einzelnen Fällen zeigte der Autor, wie Galaktoseproben, die nur auf Grund der Konzentration als pathologisch gewertet wurden, sich nach Aufhebung der Wasserhaushaltsstörungen normalisierten, obwohl noch gleich viel oder sogar mehr Galaktose ausgeschieden wurde. Auch Müller betont den Einfluß des Wasserhaushalts auf die Konzentration, darüber hinaus aber auch auf die Ausscheidungsdauer, weil Wasser- und Kreislaufverhältnisse den Rückstrom der Galaktose zur Leber bestimmen. Nun neigt Grün zwar dazu, bei niedriger Konzentration größere Galaktosemengen eher günstig zu beurteilen, da sie durch eine starke Diurese bedingt seien, während eine Diuresehemmung geradezu als Leberfunktionsstörung gewertet werden könne. Aber 1. können extrahepatische Diuresehemmungen nicht immer mit Sicherheit abgegrenzt werden, und 2. verläuft auch die hepatogene Diuresehemmung einer Verminderung der Galaktosetoleranz keineswegs parallel, so daß man bei alleiniger Angabe der Konzentration nicht beurteilen kann, in welchem Maße der Wasser-

haushalt und in welchem die Galaktoseverwendung gestört sind. Eberhard schlägt vor, beide Funktionen getrennt zu bestimmen, indem er nach 2, 3 und 4 Stunden die Urinmenge mißt und eine Wasserausscheidung unter 850 ccm in 4 Stunden sowie eine Galaktoseausscheidung unter 3 g als sicher pathologisch, eine Galaktoseausscheidung zwischen 2 und 3 g als zweifelhaft anspricht. Damit nähert sich seine Probe wieder der alten Methode von Bauer. Und wenn auch nähere Angaben fehlen, so ist doch eine bedeutend geringere Empfindlichkeit zu erwarten. Es erscheint mir jedoch trotz seiner im Prinzip richtigen Überlegungen nicht notwendig, auf die größere Empfindlichkeit der Modifikation von Ludwig und Strehler zu verzichten, wenn man sich vor einer einseitigen Überbewertung der Konzentration hütet und sich bewußt bleibt, daß bei normaler Ausscheidungsmenge und -dauer eine pathologische Konzentration nur das Zeichen einer Diuresehemmung ist.

Parallel zur Entwicklung der peroralen Galaktoseprobe mit Bestimmung der Galaktosurie läuft eine zweite Entwicklungsreihe, die sich als Ziel setzt, die Fehler auszuschalten, die durch die Galaktoseresorption im Darm und durch die Ausscheidung durch die Nieren entstehen können. Bereits 1914 nahm Steiger bei der Bauer'schen Galaktoseprobe gleichzeitig eine Bestimmung des Gesamtblutzuckers vor, ohne wesentliche Abweichungen in den Ergebnissen zu finden. Als neue Probe wurde die Blutzuckerbestimmung erstmalig von Kahler und Machold 1922 eingeführt, die einen Anstieg des Nüchternblutzuckers um mehr als 0,03% als pathologisch bewerten. Wie sie bestimmen auch Jezler (1929), Staub (1929) und Bode (1931) die Höhe des Blutzuckers (BZ) zu einem bestimmten Zeitpunkt und bezeichnen den Anstieg über einen bestimmten Wert als pathologisch. Gneiting (1933) und Beckmann (1953) ermitteln durch Messungen in kurzen Abständen den höchsten Anstieg des BZ und errechnen einen Quotienten $Q = \frac{\text{Höchstwert}}{\text{Nüchternwert}}$.

Bauer und Wozasek (1928) berücksichtigen auch eine verspätete Rückkehr des BZ zum Ausgangswert. Labbé und Nepveux (1933) sowie Bour (1950) errechnen den Flächenwert des Hyperglykämie-Dreiecks und erfassen damit gleichzeitig die Höhe und die Dauer des Blutzuckeranstiegs. Durch die BZ-Bestimmungen sollen besonders bei Nierenerkrankungen (Kahler und Machold, Jezler, Chiray, Maschas und Germond 1940, Bour) und bei Zirrhosen (Kahler und Machold, Bauer und Wozasek 1928, Staub, Weltmann, Chiray, Albot und Dieryck 1938) bessere Ergebnisse erzielt werden. Alle Bestimmungen des Gesamtblutzuckers schalten zwar die Nierenausscheidung als Fehlerquelle aus, bringen jedoch neue

Fehlerquellen in die Probe durch Bestimmung eines Glucose-Galaktosegemisches (Bauer und Wozasek 1928). Denn erstens haben Galaktose und Glucose verschiedene Reduktionskraft (Bertrand 1906, Deuel 1936, Meranze, Likoff und Schneeberg 1942), zweitens ist der Glucosespiegel im Blut von sehr vielen Stoffwechselfaktoren abhängig. Und wenn auch einige Autoren eine Parallelität zwischen Gesamtblutzuckeranstieg und Blutgalaktose annehmen (Roe und Schwartzman 1933, von Uexküll 1940), so wird sie doch von der Mehrzahl abgelehnt (Shay, Schloss und Bell 1931, Jankelson und Lerner 1934, Deuel 1936) und läßt sich auch nicht mit den Schwankungen der Glucose im Blut nach Galaktosegaben in Einklang bringen (s. S.13). Es ist daher, wie auch L. Pollak (1923) und Rowe und Chandler (1924) betonen, die Urinausscheidung der bessere Maßstab für die Galaktosetoleranz, da sie der Galaktose-Partialkonzentration entspricht, zumal, wie Fiessinger (1931) betont, die extrahepatischen Gewebe Galaktose nicht verwenden.

Kurze Zeit nach der ersten BZ-Bestimmung wurde von Woodyatt, Sansum und Wilder (1915) der erste Versuch mit einer intravenösen Galaktosegabe gemacht, um die Resorption auszuschalten. Die Autoren infundierten Galaktose mit einer bestimmten Geschwindigkeit, bei der gerade eine Galaktosurie auftritt, um so die Leistungsfähigkeit des Organismus im Galaktoseabbau zu bestimmen. 1927 machte Jacoby den Versuch, 40 g Galaktose rasch intravenös zu spritzen, ohne jedoch eine Verbesserung der Galaktoseprobe zu sehen. St. Pollak (1932) injizierte 20 ccm einer 40%igen Galaktoselösung und sah bei dieser geringen Menge nach 15 Minuten einen BZ-Anstieg um 55% und bei Zirrhose paradoxerweise einen geringeren Anstieg. Bei Nachuntersuchungen unter gleichen Bedingungen beobachtete Budak (1933) bei Leberkranken allerdings eher eine leichte Steigerung des BZ-Anstiegs und einen verzögerten Abfall.

In der Zwischenzeit war es Corley (1927) gelungen, Glucose und Galaktose im Blut getrennt zu bestimmen durch die Messung der Reduktionskraft vor und nach der Vergärung mit Bäckerhefe, wobei die Galaktose der nichtvergärbaren Substanz gleichgesetzt wurde. Auch Raymond und Blanco (1928) und Blöch und Weiß (1930) trennen Galaktose aus einem Galaktose-Glucose-Gemisch durch Hefe ab und berechnen Galaktose durch Abzug des Glucosewertes und der Restreduktion - d.i. der konstante Wert für nichtvergärbare reduzierende Substanzen - von der Gesamtreduktion. Fiessinger und Schrumpf (1932) führen Versuche an, nach denen der nichtfermentierbare

Rest abhängig ist von dem Glucosegehalt der Galaktose-Glucoselösung und mit steigendem Glucosegehalt absinkt. Obwohl also nach ihrer Ansicht die Galaktosebestimmung durch Hefefermentation ungenau ist, hat sie sich allgemein durchgesetzt, während die Methode von Schrumpf, Galaktose mit absolutem Alkohol bei 0 Grad zu präzipitieren, keine Verbreitung gefunden hat. Der Anstieg der Blutgalaktose bei oraler Galaktosegabe soll nach Blöch und Weiß (1930) bei Gesunden nach 15 Minuten, bei Leberparenchym-Geschädigten schon nach 5 Minuten erfolgen. Nach Cori und Cori (1934) und Meranze, Likoff und Schneeberg (1942) soll der Galaktosespiegel beim Gesunden nach 30-60 Minuten zwischen 20 und 40 mg% liegen und nach 2 Stunden auf 0 mg% abgesunken sein. Lichtman (1949) errechnet einen Galaktose-Index als die Summe von 4 halbstündlichen Messungen und gibt als Grenzwert 160 mg% an.

Durch die Bestimmung der Blutgalaktose nach oraler Galaktosegabe wird die Durchlässigkeit der Leber für die ihr in der Vena portae zuströmende Galaktose erfaßt. Die Methode scheint den Einfluß der Nieren ganz auszuschalten. Nach Folin und Berglund (1922) soll die Nierenausscheidung jedoch eine wesentliche Rolle für die Höhe des Blutgalaktosespiegels spielen. Das stimmt überein mit der Beobachtung von Weltmann (1929), daß der Galaktosegehalt des Gesamtblutes etwa in der gleichen Höhe liegt, wie die im Urin durchschnittlich ausgeschiedene Menge. Demgegenüber lehnen Meythaler und Gerstenberg (1939) und Schildknecht (1950) einen Einfluß der Niere auf den Galaktosespiegel im Blut ab. Erinnern wir uns jedoch an den Ablauf des Galaktosestoffwechsels, so wird klar, daß nach peroraler Galaktosegabe die Höhe der Galaktose im Blut zwar zunächst durch das Leberfilter bestimmt wird, daß nach Übergang in den allgemeinen Kreislauf die Leber aber nur noch zum Teil durch den Rückstrom der Galaktose über die Arteria hepatica für den Abfall des Blutzuckers verantwortlich ist, während ein Teil bis zur Einstellung eines Gleichgewichts in der extrazellulären Flüssigkeit verschwindet und ein sicher recht beträchtlicher Teil durch die Niere ausgeschieden wird. Das Maximum des Blutgalaktoseanstiegs wird demnach bestimmt von der Resorption im Darm, der Filtration durch die Leber und der Menge der extrazellulären Flüssigkeit. Auf den Abfall des Galaktosespiegels haben Leber und Niere Einfluß. Immerhin werden bei Verfolgung der Galaktosekurve im Blut grobe Fehler durch Nierenfunktionsstörungen ausgeschaltet, wenn die Probe dadurch auch etwas komplizierter wird.

Die Bestimmung der Galaktosämie wird besonders in Amerika mit der intra-

venösen Galaktosebelastung kombiniert. Als erste gaben Jankelson und Lerner (1934) 50 ccm einer 50%igen Galaktoselösung intravenös. Bei späteren Untersuchungen wurde teilweise 1 ccm einer 50%igen Galaktoselösung pro kg Körpergewicht injiziert (Basset, Althausen und Coltrin 1940, Ivy und Roth 1943, Colcher, Patek und Kendall 1946, Gian-siracusa und Althausen 1947, Greenman, Tipping, und Rosenbaum 1949, Lauchenaue 1949/50, Niemeyer und Meneghello 1950), teilweise eine feststehende Menge von 50 ccm einer 50%igen Galaktoselösung (King und Aitken 1940, Sherlock 1949, Schildknecht 1950) oder 100 ccm einer 25%igen Lösung (Lichtman 1949), ohne daß vergleichende Versuche einen Unterschied in den Ergebnissen gezeigt hätten (King und Aitken). Da die Werte der Galaktosämie kurz nach der Injektion bei verschiedenen Individuen auf Grund des verschiedenen großen Volumens der extrazellulären Flüssigkeit und der verschiedenen Injektionsgeschwindigkeit stark schwanken (Jankelson und Lerner, King und Aitken, Colcher, Patek und Kendall, Gray 1950, Schildknecht), wird als Norm meist die Zeit angegeben, in der beim Gesunden die Galaktose aus dem Blut verschwunden bzw. unter einen bestimmten Wert gesunken ist. Die Angaben über diesen Zeitpunkt variieren zwischen 30 Minuten (Schildknecht), 60 Minuten (Jankelson und Lerner, Lichtman 1949), 75 Minuten (Basset, Althausen und Coltrin, Ivy und Roth, Lauchenaue) bis zu 2 Stunden (King und Aitken). Barnes und King (1943) errechnen eine Galaktosezeit $= \frac{ax}{a-b}$. Dabei ist a = Galaktosespiegel nach 30 Minuten, b = letzter gemessener Galaktosespiegel, x = Zeit, zu der die letzte Galaktose im Blut nachgewiesen wurde. Die mittlere Galaktosezeit beträgt bei Gesunden 61 Minuten, die Grenzwerte sollen bei 30 und 92 Minuten liegen. Colcher, Patek und Kendall führen die Galactose Removal Constant ein, das ist der Prozentsatz der im Blutzucker vorhandenen Galaktosemenge, die pro Minute ausgeschieden wird. Sie wird berechnet nach der Formel

$$GRC = 7,6 (\log C_{15} - \log C_{45}),$$

wobei C_{15} die Konzentration nach 15 und C_{45} die Konzentration nach 45 Minuten ist. Bei Lebergesunden soll sie über 4 liegen. Versuche mit langsamer Galaktoseinfusion (Woodyatt, Samsum und Wilder 1915, Köhler und Hill 1940, Boström und Gardell 1950) haben keine praktische Anwendung gefunden.

Durch die intravenöse Gabe von Galaktose wird die Resorption ausgeschaltet, und es erfolgt eine zeitliche Raffung. Die Galaktose wird aber nunmehr der

Leber nicht mehr auf physiologischem Wege und in massiver Konzentration angeboten, sondern gelangt nur auf dem Umweg über den allgemeinen Kreislauf zur Leber (Rissel, 1941, Schildknecht). Von Uexküll (1940) konnte zwar nachweisen, daß die Leber auch nach intravenöser Galaktosegabe Glykogen bildet, die Menge bleibt jedoch hinter der nach oraler Gabe zurück. Er konnte ferner zeigen, daß der Verlauf des BZ nach intravenöser Galaktose-Injektion viel einförmiger ist als nach oraler Gabe. Durch die intravenöse Gabe fällt ja die Filterfunktion der Leber weg und die Höhe des Blutzuckers wird zunächst bestimmt durch das Volumen des Blutes und der Gewebeflüßigkeit. Außerdem nimmt der Anteil der Niere an der Elimination der Galaktose zu, da ja nunmehr die Galaktose vollständig in den allgemeinen Kreislauf und damit in das Einflußgebiet der Niere gelangt. So erklärt es sich, daß nach Schildknecht nach intravenöser Injektion von 40 g Galaktose von Gesunden bis zu 5,5 g im Urin ausgeschieden werden und in Versuchen von Bollman, Mann und Power (1935) nach intravenöser Galaktose-Injektion bei Hunden die Nephrektomie einen fast ebenso stark verzögernden Effekt auf den Abfall des Galaktosespiegels hat wie die Hepatektomie.

Es gelingt also auch mit dieser Methode nicht, alle extrahepatischen Einflüsse auszuschließen. Ich glaube daher, daß in der Praxis die sehr viel einfachere Methode der modifizierten Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler den Vorzug hat. In einzelnen fraglichen Fällen mögen allerdings die Bestimmung der Galaktosämie und die intravenöse Galaktosegabe eine wertvolle Ergänzung bilden.

DIE BEURTEILUNG DES DIAGNOSTISCHEN UND PROGNOTISCHEN WERTES DER GALAKTOSEPROBE IN DER LITERATUR

Seit der Einführung der Galaktoseprobe nach Bauer 1906 ist eine kaum übersehbare Zahl von Arbeiten zu diesem Thema veröffentlicht worden. Das Studium des vorangehenden Kapitels zeigt jedoch, daß selbst bei gleicher Auswahl des Krankengutes und gleicher Fragestellung die Ergebnisse ganz verschiedenen ausfallen müssen je nachdem, welche Modifikation der Galaktoseprobe angewandt wird. Denn jede Modifikation geht von anderen Voraussetzungen aus und stellt eine andere Frage in den Vordergrund. Während es Bauer und seinen Zeitgenossen in erster Linie um die Klärung der Differentialdiagnose zwi-

schen Verschlúßikterus und Parenchymikterus ging und Bauer und N O Z e - sek (1928) daher in Versuchen, die Empfindlichkeit zu steigern, sogar eine gewisse Minderung des Wertes ihrer Probe sahen, kam es späteren Untersuchern immer mehr auf die Erfassung aller Lebererkrankungen an. Und als man sich nach dem Kriege immer mehr mit der Bedeutung der Hepatitis epidemica und ihren Folgen auseinandersetzte, verlagerte sich das Hauptgewicht ganz auf die Erfassung subklinischer, anikterisch verlaufender Parenchymschäden und des Übergangs in ein chronisches Stadium. Für diese nichtikterischen Lebererkrankungen ist die Galaktoseprobe nach Bauer vollständig ungeeignet (Banks, Sprague und Snell 1933, Strehler 1948, Beckmann 1953), und auch die Modifikation nach Fiessinger ist noch zu wenig empfindlich (Paget 1952). Im Gegensatz dazu sinkt mit der Steigerung der Empfindlichkeit bei der Modifikation von Ludwig und Strehler sowie bei der intra-venösen Galaktoseprobe die Bedeutung für die Differentialdiagnose des Ikterus. Da hier nur der Wert der Modifikation von Ludwig und Strehler geprüft werden soll, muß die Überschrift berichtigt werden in

DIE BEURTEILUNG DES DIAGNOSTISCHEN UND PROGNOTISCHEN WERTES DER MODIFIZIERTEN GALAKTOSEPROBE NACH LUDWIG UND STREHLER IN DER LITERATUR

Da die Umwandlung der Galaktose in der Leber einerseits gebunden ist an die Leberparenchymzellen, andererseits die Reserve der Leber so groß ist, daß selbst ein kleiner Teil voll funktionstüchtiger Leberzellen noch in der Lage ist, die Aufgabe zu bewältigen, ist der stärkste und regelmäßige Einfluß auf die Galaktosetoleranz zu erwarten bei der

akuten Hepatitis, die zu einer akuten, diffusen Leberzellschädigung führt.

Tabelle I

Die modifizierte Galaktoseprobe bei akuter Hepatitis

Autor	Zahl der Pat.	posit. Ausfall d. Galaktosepr. n. LS in %			mittl. Galak- Ausscheidung	
		insgesamt	dch. d. Konz.	dch. d. Dauer	g	%
STAUB	12	92	75	83		
STREHLER	19	100				
VOELLMY		84				
HARNACK	30	90			4,41	0,61
HARTMANN	64	81	64	70	2,31	0,46
GRÜHN I ¹⁾	90	93	84	9) nur	3,0	0,72
GRÜHN II ²⁾	134	79	61	18) Dauer positiv	2,6	0,48
KIPPING u. KRETTEK	33				2,35	
KÜCHMEISTER	15	100	93	73		1,09

1) Hepatitis im Bilirubinanstieg

2) Hepatitis im Bilirubinabfall

In Tabelle I sind die zahlenmäßigen Angaben der mir zugänglichen Untersuchungen aus der Literatur zusammengestellt. Zum besseren Vergleich habe ich in jedem Fall auch den Prozentsatz des pathologischen Ausfalls ausgerechnet, wenn ich mir auch bewußt bin, daß solche Prozentangaben bei der sehr kleinen Zahl von Patienten zu ungenauen Werten führen. Da diese Zusammenstellung jedoch nicht statistischen Zwecken dienen soll, ist dieser Fehler von geringer Bedeutung. Einer statistischen Auswertung steht, abgesehen von der geringen Zahl der Patienten, auch die individuelle Auswahl bei den einzelnen Autoren entgegen. So wird beispielsweise die Zahl der positiven Ergebnisse erheblich variieren je nachdem, ob in der Rubrik "akute Hepatitis" einmal die anikterischen Fälle, ein andermal die unter dem Bild einer subakuten oder akuten gelben Leberdystrophie verlaufenden Fälle einbezogen

+sondern lediglich einer raschen Orientierung,

werden oder nicht. Ferner ergeben sich Unterschiede je nach dem Zeitpunkt der Erkrankung, zu dem eine Funktionsprüfung durchgeführt wird (Greene 1950). Das zeigen die beiden Untersuchungsreihen von Grünh (1953), von denen die erste während des Bilirubinanstiegs häufiger und stärker positive Ausfälle zeigt als die zweite im Bilirubinabfall. Das Maximum der Galaktosetoleranzminderung liegt während des Nekrotestadiums (Gray 1950). Hartmann (1951) ermittelte die höchsten pathologischen Werte in der zweiten Woche der Erkrankung. Gegen Ende der Hepatitis nehmen die pathologischen Ausfälle immer mehr ab. Aber schon mit der Bauer'schen Probe sahen einige Autoren ein Überdauern des Ikterus (Wagner 1914, Becher 1941). Mit der Modifikation nach Ludwig und Strehler sah Grünh im postikterischen Stadium noch 55% positive Ausfälle. Harnack (1951) errechnete für die Normalisierung des Testes 29, 1 Tage nach Beginn des Ikterus, gegenüber nur 18,4 Tagen bei der Bauer'schen Probe. Nach Hartmann kann sogar in der 6. Woche noch ein zweites kleines Maximum der Galaktosetoleranzstörung auftreten durch mehr chronisch verlaufende Fälle. Unabhängig von diesen möglichen Variationen zeigen alle in Tabelle I angeführten Untersuchungen einen hohen Prozentsatz positiver Ergebnisse, die meist auf einer stark erhöhten Konzentration in der 2-Stunden-Portion und einer verlängerten Galaktoseausscheidung beruhen. Über die Häufigkeit des pathologischen Ausfalls auf Grund der Galaktosemenge liegen nur wenige Angaben vor. So bedingt sie nach Hartmann nur 41% von insgesamt 81% pathologischer Galaktoseproben, und nach Harnack fällt die Bauer'sche Galaktoseprobe in 71% aller Fälle positiv aus gegenüber 90% bei der Modifikation von Ludwig und Strehler. Es ist anzunehmen, daß bei alleiniger Berücksichtigung der ausgeschiedenen Galaktosemenge auch die anderen Autoren zu ähnlich ungünstigen Ergebnissen kommen, da die Durchschnittswerte der ausgeschiedenen Galaktose teilweise sogar unter dem pathologischen Grenzwert liegen. Die im Vergleich dazu hohe Konzentration ist also bedingt durch die Wasserretention, die wir ja besonders zu Beginn einer Hepatitis häufig finden.

Nun ist die Frage, ob eine akute Hepatitis vorliegt oder nicht, in den meisten Fällen schon klinisch zu klären, so daß das Hauptinteresse hier nicht in der Frage liegt, ob die Galaktoseprobe positiv ausfällt, zumal sie durch ihre hohe Empfindlichkeit für die Differentialdiagnose höchstens in den allerersten Tagen des Ikterus brauchbar ist. Es interessiert uns vielmehr, wie schwer die Leberschädigung ist, und ob sie im Verlauf der Erkrankung und unter der Therapie zunimmt oder abnimmt und schließlich, ob sie nach Rückgang des klinischen Bildes tatsächlich ausgeheilt ist.

Über den Zusammenhang zwischen dem Grad der Galaktosetoleranzverminderung und dem Grad der Leberzellschädigung äußern sich die Autoren verschieden. Während einige (Harnack und Hartmann) in der Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler ein zuverlässiges Maß für die Schwere der Hepatitis sehen, urteilen andere vorsichtiger, indem sie nur bei intensiv positivem Ausfall eine schwere Erkrankung annehmen, ohne im Einzelfall einen unbedingten Zusammenhang anzuerkennen (Strehler, Voigt 1952, Grün). Die bisher angeführten Autoren beurteilen die Schwere der Erkrankungen nur nach dem klinischen Bild oder dem Ausfall der übrigen Funktionsproben. Bei Vergleichen mit histologischen Befunden fanden Popper und Schaffner (1950), die allerdings die intravenöse Galaktoseprobe verwendeten, keine statistische Korrelation, während Sherlock (1946) mit der intravenösen Galaktoseprobe und Welin (1952) mit der Pollak'schen Methode eine deutliche Beziehung feststellen konnten. Trotzdem zeigte Welin, daß im Einzelfall ein Mangel an Übereinstimmung zwischen histologischen Veränderungen und Funktionsproben besteht. So finden sich unter der Gruppe mit den histologisch schwersten Veränderungen noch Fälle mit negativer Galaktosurie. Ähnliche Fälle wurden in der Literatur wiederholt beschrieben. Als Hauptursache sehen Chiray, Albot und Dieryck (1938), Popper und Schaffner (1950) sowie Paget (1952) eine Resorptionsstörung an. Sicherlich ist diese nicht die einzige Fehlerquelle. So wird es gerade in diesen schweren Fällen besonders häufig zur Ausbildung eines hepatorenalen Syndroms kommen mit Veränderung der Ausscheidung. Es ist daher verständlich, daß auch die Modifikation von Ludwig und Strehler nach Grün in einzelnen Fällen von schwerer Hepatitis im Stich läßt, wenn auch Harnack und Hartmann in den 4 von ihnen untersuchten Fällen immer einen stark positiven Ausfall sahen. Dieser Mangel an Zuverlässigkeit gerade in den schwersten Fällen ist aber kein spezifischer Fehler der Galaktoseprobe. Veränderungen der Resorption, der Nierentätigkeit, der Zellpermeabilität und des Kreislaufs können bei allen Funktionsproben zu Störungen in der Beurteilung Anlaß geben. So werden negative Ausfälle von Eiweißlabilitätsproben beschrieben von Zadek, Tietze und Gebert (1933), Rissel (1941) und Harnack. Nach Henning (1957) kann sogar der Ikterus fehlen. Shay, Schloss und Bell (1931) beobachteten bei allen Leberfunktionsproben gelegentlich falsche normale Ausfälle, und Welin sah selbst bei Tests, die statistisch der Schwere der Leberschädigung parallel verlaufen, im Einzelfall einen Mangel an Übereinstimmung. So kann der Ausfall der Galaktoseprobe zwar einen Anhalt, aber kein unbedingt sicheres Maß für die Schwere einer Erkrankung sein.

Der Verlauf einer Leberschädigung und der Erfolg der Therapie läßt sich durch mehrfache Wiederholung der Galaktoseprobe verfolgen. Trotzdem ist bei der Beurteilung Vorsicht am Platz, da - wie schon mehrfach betont - die Galaktoseprobe erstens zwar lebergebounden, aber nicht streng leberspezifisch ist, d.h. noch von anderen Faktoren abhängt, zweitens die Funktionen der Leber in viel stärkerem Maße schwanken als das pathologisch-histologische Substrat. So ist es verständlich, daß verschiedene Autoren ohne Änderung des klinischen Bildes teilweise recht erhebliche Schwankungen der Galaktosurie sahen (Kröncke 1940, Ivy und Roth 1943), oft sogar am gleichen Tage (Keller 1954). Sie können nach Harnack bis zu 1 g betragen, nach Eberhard (1952) in Abständen von 2 Tagen sogar $\pm 30\%$ - $\pm 40\%$. Ferner können bei alleiniger Berücksichtigung der Konzentration in der Modifikation von Ludwig und Strehler scheinbar sehr erhebliche Schwankungen nur durch Veränderungen der Wasserausscheidung zustande kommen. Man wird also, um sicherzugehen, zur Bestimmung des Verlaufs sich nicht mit einer einmaligen Wiederholung begnügen können, besonders wenn die Differenz der Werte nicht sehr groß ist. Das wird besonders für die abklingende Hepatitis zutreffen (Crecelius 1955).

Für die Bestimmung der Ausheilung der Hepatitis wird die Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler von Hartmann und Crecelius empfohlen. Kalk und Wildhirt (1951) und Welin weisen jedoch darauf hin, daß ein negativer Ausfall der Galaktoseprobe nicht unbedingt der Heilung gleichzusetzen ist. Immerhin scheint ihre Anwendung vor der Entlassung lohnend, da sie den Ikterus vielfach überdauert und sich nach Harnack später als die meisten anderen Funktionsproben normalisiert.

Bei der chronischen Hepatitis spielen sich pathologisch-anatomisch die gleichen Veränderungen ab wie bei einer akuten, nur daß nicht plötzlich alle Zellen betroffen werden und gelegentlich die entzündliche Infiltration des Mesenchyms vorherrscht. Dementsprechend fällt bei der chronischen Hepatitis die Galaktoseprobe häufig positiv aus, wenn auch nicht so regelmäßig und intensiv wie bei der akuten (Harnack, Beckmann, Grün, Crecelius).

Tabelle II

Die modifizierte Galaktoseprobe bei Leberzirrhose

Autor	Zahl der Pat.	posit. Ausfall d. Galaktoseprobe u. LS insgesamt			mittl. Galak. - Ausscheidung	
			dch. d. Konz.	dch. d. Dauer	g	%
STAUB	20	90 %	17	14		
STREHLER	13	92 %				
VOELLMY		98 %				
HARTMANN	15	73 %	10	9	1,82	0,61
GRÜHN	20	100 %	17	3 nur Dauer+	1,18	1,14
KIPPING u. KRETTEK I	28				5,74	
KIPPING u. KRETTEK II ¹⁾	15				4,6	
CRECELIUS	10	80 %				
KÜCHMEISTER ¹⁾	3	100 %	3	3		1,35

1) Praezirrhosen

Bei der Leberzirrhose wurde die modifizierte Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler, wie Tabelle II zeigt, fast ebenso häufig positiv gefunden wie bei der Hepatitis. Wie zu erwarten, liegt die Konzentration außerordentlich hoch, und die Ausscheidung ist meist verzögert, entsprechend dem höheren und später auftretenden Blutzuckergipfel nach peroraler Galaktosegabe. (Bauer und Wozasek 1928 und Alslev 1952) und der meist herabgesetzten Wasserausscheidung. Bei Berücksichtigung dieses Ausscheidungstyps ist der Fehler, der bei der Bauer'schen Probe durch die Resorptions- und die Wasserausscheidungsstörung entsteht, teilweise vermieden, so daß die Galaktosebestimmung im Blut meist überflüssig wird. Trotzdem sind

gerade bei der Zirrhose die Fehlerquellen besonders groß. Die starke portale Stauung führt zu einer verschlechterten Resorption (Bauer 1933, Meier 1940), die unter Umständen durch den Ascites noch verstärkt wird (Chiray, Albot und Dieryck 1938). Andererseits weisen Bensley (1935) und Lichtman (1949) darauf hin, daß bei Ausbildung von Anastomosen zwischen Vena portae und Vena cava die Galaktose die Leber teilweise umgeht, beziehungsweise sie erst später in geringerer Konzentration über die Arteria hepatica erreicht, so daß es dadurch zu einem höheren Anstieg des Blutspiegels und der Urinausscheidung kommen kann. Ferner ist häufig auch die Ausscheidung gestört, so daß trotz hoher Blutgalaktose die im Urin ausgeschiedene Menge verhältnismäßig niedrig sein kann (Bode 1931, Bauer 1933, Chiray, Albot und Dieryck). Schließlich kann der Funktionszustand der Leber selbst durch zeitweises Überwiegen der Regeneration oder des Zelluntergangs variieren (Bauer 1933, Meier, Hartmann). So werden die starken Schwankungen des Ausfalls der Galaktoseprobe beim einzelnen und bei verschiedenen Patienten verständlich (Wörner und Reis 1914, Schildknecht 1950), die eine häufige Wiederholung notwendig machen (Bauer 1933, Chiray, Albot und Dieryck). Ebenso ist es nicht überraschend, daß der Grad der Leberschädigung in keinem (Hartmann) oder höchstens geringem Zusammenhang (Welin 1952) mit der Intensität der Galaktosetoleranzminderung steht.

Eine Hauptrolle in der Leberfunktionsdiagnostik spielt heute die sogenannte latente Hepatopathie. In dieser Krankheitsgruppe werden latente, klinisch und ätiologisch schwer erfaßbare Leberschäden zusammengefaßt, wie z. B. anikterisch verlaufende akute und subakute Hepatitiden, symptomarme chronische Hepatitiden und toxische Leberschädigungen verschiedener Genese. In der Diagnostik dieser latenten Leberschäden kann die modifizierte Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler nach der Meinung verschiedener Autoren eine wertvolle Hilfe leisten (Strehler, Gros, Voigt, Beckmann, Grün, Maier 1955). Dabei liegt selbstverständlich der Prozentsatz der pathologischen Galaktoseproben niedriger als bei der akuten Hepatitis oder der Leberzirrhose, die ja zu wesentlich schwereren Veränderungen der Leber führen. Strehler selbst erhielt bei 20 Untersuchungen 13 positive Ausfälle. Zwei von Küchmeister (1950) untersuchte Fälle fielen pathologisch aus, ebenso etwas über die Hälfte der von Voigt untersuchten. Grün erhielt bei der anikterischen Hepatitis 72% positive Galaktoseproben. Dabei war am häufigsten die Konzentration pathologisch, wenn sie auch im Mittel mit 0,32% bei Grün und 0,45% bei Küchmeister nicht stark erhöht war.

Es werden also gerade hier öfters Fälle auftreten, wo die Konzentration als einziges Merkmal leicht pathologisch ist und man besonders vorsichtig urteilen muß, um nicht eine extrahepatische Wasserhaushaltsstörung als Leberschaden anzusprechen. Trotz dieses Einwandes und obwohl nach den Angaben in der Literatur nur etwa 50 - 60% der latenten Hepatopathien einen pathologischen Ausfall der Galaktoseprobe bewirken, ist die positive Beurteilung der meisten Autoren sicher berechtigt, denn bei diesen Erkrankungen sind die Funktionsstörungen so gering, daß ein positiver Ausfall in 50 - 60% schon eine wertvolle Hilfe bedeutet, wenn man sich klar ist, daß ein negativer Ausfall eine Hepatopathie nicht ausschließt.

Da die Empfindlichkeit der modifizierten Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler so groß ist, daß sie selbst Leberschädigungen im präklinischen Stadium erfassen kann, ist es nicht überraschend, daß gleichzeitig ihr Wert für die Differentialdiagnose sehr viel geringer wird, denn jeder Verschlukterus führt ja nach mehr oder weniger langer Zeit zur Schädigung des Leberparenchyms. Und während der Hauptwert der Bauer'schen Galaktoseprobe in ihrer Brauchbarkeit für die Differentialdiagnose gesehen wird (Wörner 1919, Blöch und Weiß 1929, Jezler 1929, Staub 1929, Bensley 1935, Beckmann 1953 u.a.), ist die Modifikation von Ludwig und Strehler für die Differentialdiagnose zu empfindlich (Beckmann, Kipping und Krettek 1953). So waren alle 5 von Strehler untersuchten Fälle von Verschlukterus positiv, und Küchmeister fand bei einem Fall sogar die extrem hohe Konzentration von 3,9% in der ersten Urinportion. In der Zusammenstellung von Voellmy sind bei Verschlukterus und Cholezystitis 69% positive Ausfälle verzeichnet. Selbst bei reiner Cholezystitis sah Küchmeister in 2 Fällen leicht positive Galaktoseproben, während nach Strehler der Ausfall wechselnd war. In 7 Fällen von Cholangitis bei Hartmann war die Galaktosetoleranz immer deutlich herabgesetzt. Mit der Einbuße ihrer differentialdiagnostischen Fähigkeit gewinnt die Galaktoseprobe aber gleichzeitig die Fähigkeit, den Grad einer sekundären Leberschädigung bei Verschlukterus zu bestimmen (Fuss 1957), eine Frage, die für die Operation und die Operationsvorbereitung von Bedeutung ist.

Bei den lokalisierten Lebererkrankungen, in erster Linie also bei Metastasen, fand Strehler mit der modifizierten Galaktoseprobe 81% positive Ausfälle, Voellmy 73%, Grünh 39%. Bei Staub (1947) waren 8 von 9 Fällen positiv, bei Küchmeister (1956) 2 von 3. Ebenso wechselnd verhalten sich die Angaben über die Galaktosemenge und -konzentration.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse folgen hier zwangsläufig aus dem verschiedenen großen Ausfall des Lebergewebes. Insgesamt liegt auch hier der Prozentsatz der positiven Galaktoseproben höher als bei Bauer.

Ein besonderes Problem stellt sich bei der Stauungsleber, die mit der Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler bei Voellmy in 73%, bei Strehler in 89% funktionelle Störungen zeigte, während Frey (1949) die Stauungsleber unter die Fälle mit negativer Galaktoseprobe zählte. In der Auswertung der Ergebnisse ist hier jedoch besondere Vorsicht geboten, denn erstens erstreckt sich die Stauung nicht nur auf die Leber, sondern den ganzen Magen-Darmtrakt und führt zu Resorptionsstörungen, zweitens kann die stets vorhandene Wasserretention zu falschen positiven Ergebnissen durch Erhöhung der Konzentration führen, und drittens kann die Ausscheidung selbst durch Nierenstauung mit Änderung der Nierenfunktion beeinflusst werden. So ist es möglich, daß Meier (1940) im Stadium der Kompensation häufiger pathologische Ausfälle sah als bei der Dekompensation und Schildknecht pathologische Galaktosurie bei normalem Blutspiegel fand. Man wird daher bei Stauungslebern den positiven Ausfall der Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler nicht unbedingt mit einem Leberschaden in Beziehung setzen dürfen.

Die Fettleber ist nach Kalk und Wildhirt (1949) nur laparoskopisch und nicht durch Leberfunktionsprüfungen sicher zu erfassen. Entsprechend fanden Niemeyer und Meneghello (1950) zwar eine gewisse Tendenz zu niedriger Galaktosetoleranz, aber nie eine sicher positive Galaktoseprobe.

Fassen wir die Ergebnisse zusammen, so ergibt sich aus der Literatur folgendes Bild: Die modifizierte Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler zeigt einen hohen Prozentsatz positiver Ausfälle bei akuter Hepatitis und Zirrhose und ist geeignet, bei der Aufdeckung eines latenten Leberschadens zu helfen, wenn auch die Laparoskopie im letzten Fall bessere Ergebnisse zeigt (Gros 1951b). Bei Verschlußikterus und Cholezystopathien gibt sie einen Anhalt für den sekundären Parenchymschaden und hat damit für die Differentialdiagnose höchstens noch in den ersten Tagen des Ikterus einen gewissen Wert. Der Grad des positiven Ausfalls zeigt eine statistische Korrelation zur Schwere der Erkrankung bei der akuten Hepatitis und bei sekundärem Leberschaden, während bei einer Zirrhose eine solche Beziehung nicht besteht. Im Einzelfall darf auch bei der akuten Hepatitis aus der Stärke der Galaktosurie nur mit Vorsicht ein Rückschluß auf die Schwere der Erkrankung gezogen wer-

den. Über den Verlauf der Lebererkrankungen kann die Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler Auskunft geben, wenn man den Fehler vermeidet, sie nur nach der Konzentration zu beurteilen. Da sie den Ikterus überdauert und länger pathologisch bleibt als die meisten anderen Funktionsproben, hat sie einen gewissen Wert zur Bestimmung der Ausheilung einer Lebererkrankung, das Negativwerden ist jedoch nicht unbedingt gleich Heilung zu setzen.

Abschließend betrachten wir noch die Einstufung, die die modifizierte Galaktoseprobe von Ludwig und Strehler unter den anderen Leberfunktionsproben gefunden hat. Nach Frey (1949) gibt sie das klarste Bild über den Funktionszustand der Leber und ist vor allem den Eiweißlabilitätsproben in dieser Hinsicht überlegen. Nach Kückmeister (1950) ist sie die Probe mit dem höchsten Prozentsatz positiver Ausfälle; trotzdem bevorzugt er bei chronischen Leberschäden die Eiweißproben und die Bromsulphaleinprobe und zur Bestimmung der Ausheilung die Kolloidreaktionen. Nach Hartmann ist die Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler bei Hepatitis und Cholangitis besonders wertvoll, bei der Zirrhose fand er die Hippursäure- und die Azorubinprobe etwas häufiger positiv. Der Unterschied ist jedoch bei der geringen Zahl von Untersuchungen nicht signifikant. Dagegen fand Hartmann bei allen Lebererkrankungen die Elektrophorese und das Weltmann'sche Koagulationsband fast immer pathologisch. Zur Bestimmung der Ausheilung empfiehlt er besonders die Thymoltrübungsreaktion. Harnack sah bei der Hepatitis im Kindesalter auf dem Höhepunkt der Erkrankung nur eine geringe Unterlegenheit der Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler gegenüber den Gallenfarbstofftests und der Thymoltrübungsreaktion. Allen anderen Proben war sie überlegen, und außerdem blieb sie von allen Proben außer der Thymoltrübungsreaktion am längsten positiv in der Rekonvaleszenz. Mit dem Grad der Leberschädigung stimmten am besten Galaktose- und Hippursäureprobe überein. Beim subklinischen Lebersyndrom beobachtete Voigt regelmäßig bei den Eiweißproben einen positiven Ausfall. Der Hippursäuretest war in etwas mehr als der Hälfte der Untersuchungen pathologisch, die Galaktoseprobe etwas seltener. Im ganzen gesehen, werden also die Ergebnisse der Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler auch im Vergleich mit den anderen modernen Funktionsproben sehr günstig beurteilt.

DIE PRÜFUNG DER MODIFIZIERTEN GALAKTOSEPROBE
NACH LUDWIG UND STREHLER
IN DER MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MAINZ

Um die in der Literatur vielfach empfohlene Modifikation der Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler in der Leberdiagnostik zu prüfen, haben wir in der hiesigen Klinik aus den Jahren 1950-1955 122 Fälle zusammengestellt, bei denen die modifizierte Galaktoseprobe durchgeführt wurde. Sie verteilen sich auf folgende Krankheiten:

akute bis subakute Hepatitis	26 Fälle
anikterische Hepatitis	3 Fälle
Nachuntersuchungen nach abgelaufener Hepatitis	10 Fälle
chronische Hepatitis	11 Fälle
Leberzirrhose	19 Fälle
Fettleber	4 Fälle
latente Hepatopathie	18 Fälle
Metastasenleber	3 Fälle
Cirrhose cardiaque	3 Fälle
Cholangitis	8 Fälle
Cholezystopathie	13 Fälle
Verschlußikterus	2 Fälle
Gastritis	2 Fälle

Die Gruppe "latente Hepatopathie" umfaßt Fälle mit leichter Lebervergrößerung oder Leberfunktionsstörungen, deren Ätiologie klinisch unklar blieb und bei denen keine Laparoskopie durchgeführt wurde.

Die Leberfunktion wurde mit einem Leberfunktionsspektrum getestet. Außer der modifizierten Galaktoseprobe wurden regelmäßig folgende Bestimmungen durchgeführt:

Bilirubin im Serum nach Jendrassik und Cleghorn, Normalwert unter 1 mg%

Urobilinogen-, Urobilin- und Bilirubin-Reaktion im Harn

Takata-Reaktion in der Modifikation nach Mancke und Sommer, Beurteilung: 70 mg% = +, über 70 mg% neg.

Thymoltrübungstest nach MacLagan, Normalwert bis 3,5 TE

In einem Teil der Fälle verwendeten wir darüber hinaus folgende Tests:

Cholestonontest nach Knüchel und Ball, Normalwert über 60%

Zinksulfattest nach Kunkel, Normalwert über 35%

intravenöser Hippursäuretest, Normalwert im 1-Stunden-Harn mindestens 1g

Azorubintest, normalerweise ist die 3. Stunden-Portion des Urins frei von Farbstoff.

Um einen Vergleich durchführen zu können, wurde sorgfältig darauf geachtet, daß die einzelnen Proben nur wenige Tage vor oder nach der Galaktoseprobe lagen.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die Häufigkeit des positiven Ausfalls der einzelnen Proben bei den verschiedenen Erkrankungen wird in Abbildung I dargestellt. Trotz der relativ kleinen Zahl von Untersuchten geht aus der Aufstellung eindeutig hervor, daß die modifizierte Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler auch in unserer Klinik bei der akuten Hepatitis und bei der Leberzirrhose in einem hohen Prozentsatz der Fälle positiv war, und zwar auch im Vergleich zu den anderen Proben. Die sehr empfindliche Thymoltrübungsreaktion war etwa ebenso häufig positiv. Von Azorubin- und Hippursäureproben liegen zu wenig Ergebnisse vor, um sich ein sicheres Urteil bilden zu können, doch scheinen auch sie bei akuter Hepatitis und Leberzirrhose recht empfindlich zu reagieren. Alle anderen Lebererkrankungen, die mit einer weniger ausgedehnten Zellschädigung einhergehen, wiesen in einem sehr viel geringeren Prozentsatz Leberfunktionsstörungen auf. Die Galaktoseprobe war jedoch in diesen Fällen den anderen Proben teilweise unterlegen.

Betrachten wir die Leberfunktionsspektren bei den einzelnen Erkrankungen genauer, so finden wir bei der akuten Hepatitis für die Galaktoseprobe, zum

ABBILDUNG I

Ergebnisse der Leberfunktionsproben bei verschiedenen Erkrankungen
der Leber und der Gallenwege

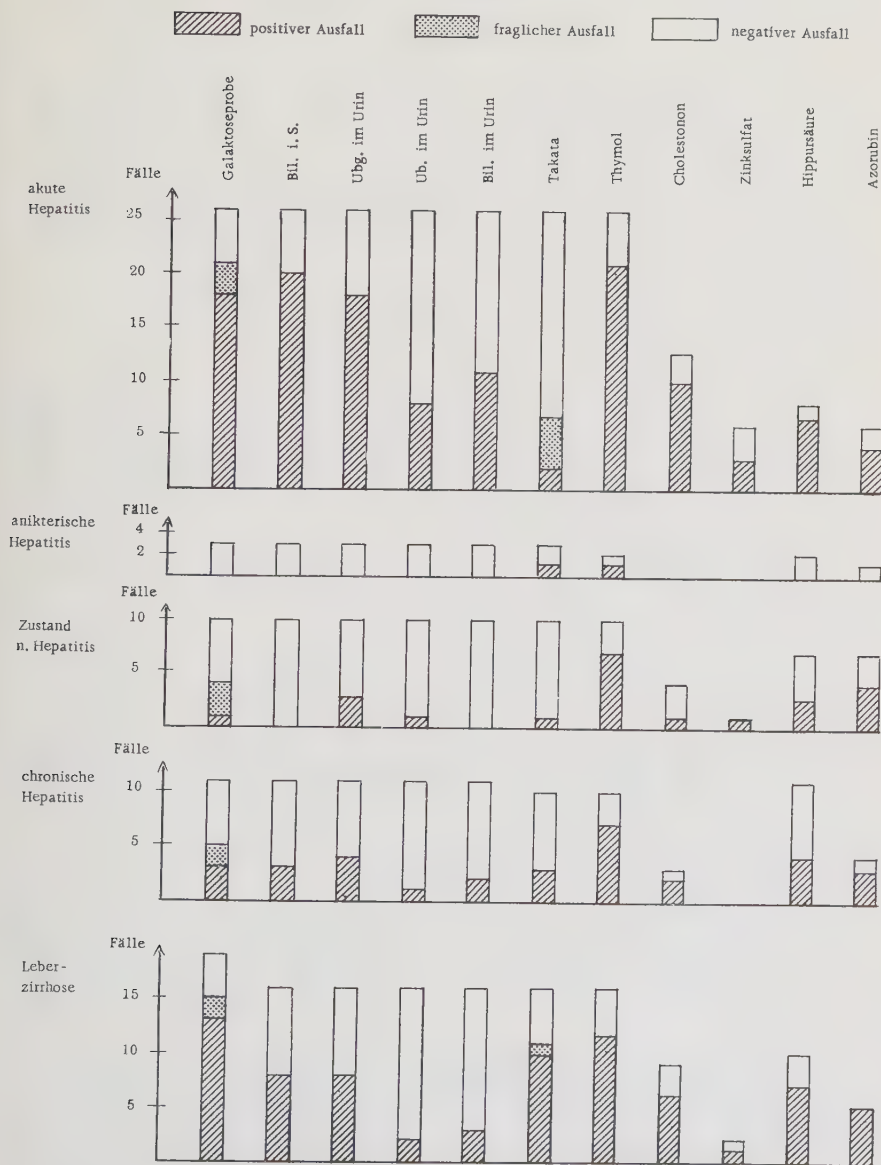
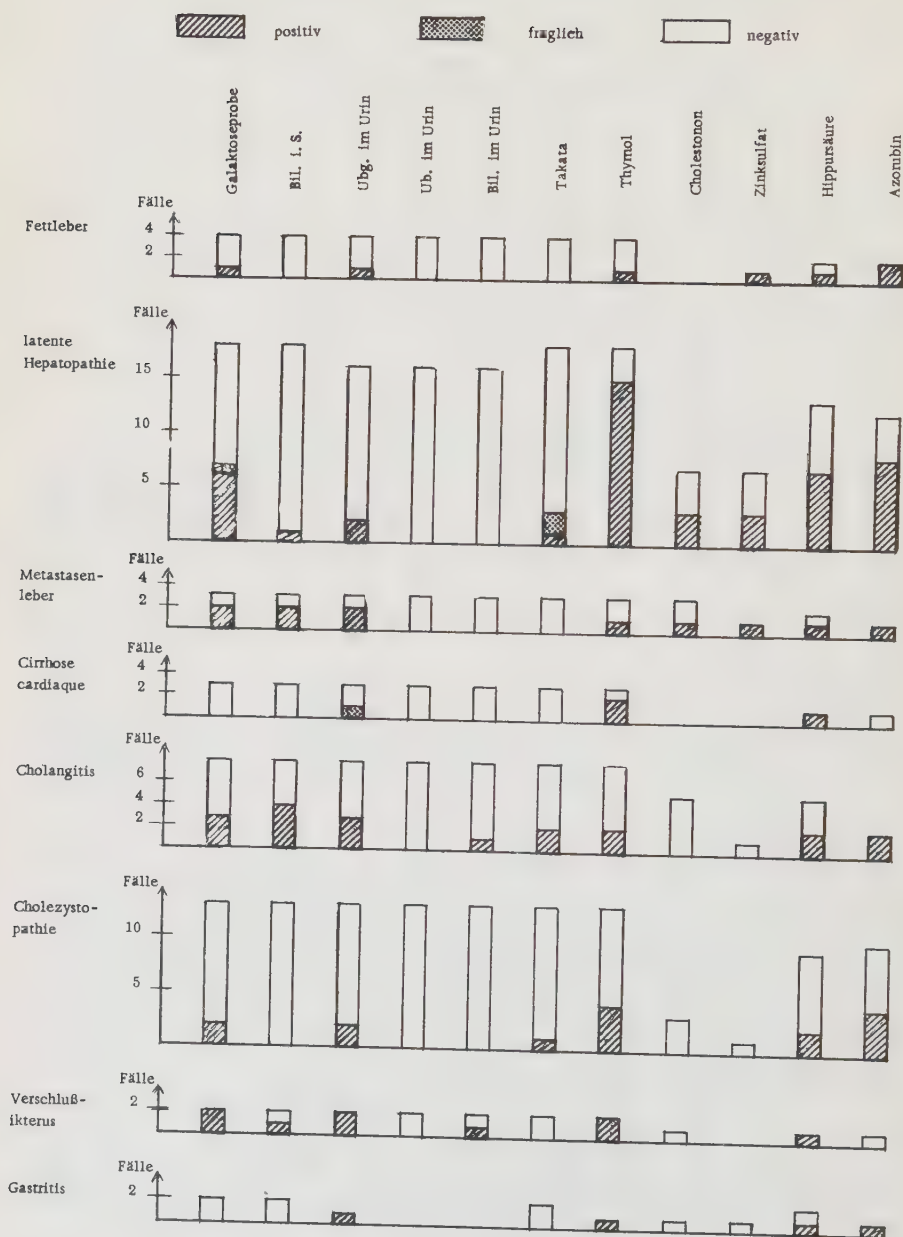


ABBILDUNG I (Fortsetzung)



Teil aber auch für die anderen Proben, einen niedrigeren Prozentsatz positiver Resultate als in der Literatur meist angegeben wird. Das liegt zum mindesten teilweise an der Auswahl des Krankengutes, denn von den 26 Hepatitis-Kranken waren 6 zur Zeit der Testung bereits im postikterischen Stadium.

Bei einer getrennten Auswertung der 3 Kriterien der Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler (Abbildung II) ergab die Konzentration des 2-Stunden-Urins bei der Hepatitis am häufigsten pathologische Werte. Der Mittelwert lag mit 0,55% relativ hoch und nur wenig unter dem für Zirrhose, das Maximum betrug 1,4%. Für die in 2 Stunden ausgeschiedene Galaktosemenge errechnete sich ein Mittelwert von 2,37 g bei einem Maximum von 4,3 g. Die Ausscheidungsdauer war von den 3 Kriterien am seltensten pathologisch, in 2 Fällen war sie jedoch das einzige positive Kriterium.

Da von vielen Autoren bei der Hepatitis eine gewisse Parallelität zwischen dem Ikterus und dem Ausfall der Galaktoseprobe angenommen wird, haben wir in einem Diagramm die Bilirubinwerte im Serum gegen die Galaktosemenge bzw. -konzentration in der 2-Stunden-Portion eingetragen. Wie die Abbildungen IIIa und IIIb zeigen, besteht kein gesetzmäßiger Zusammenhang zwischen der Höhe des Bilirubinspiegels im Blut und dem Grad der Galaktosurie. Nur bei Bilirubinwerten unter 1 mg% lag die Galaktoseausscheidung immer relativ niedrig. Trotzdem fiel in unseren Fällen im postikterischen Stadium die Galaktoseprobe einmal sicher positiv aus und einmal fraglich. Demgegenüber war sie negativ bei einem Bilirubinwert von 9,5 mg%, allerdings im Bilirubinabfall, sowie bei einer Hepatitis in der Schwangerschaft mit relativ starken Eiweißverschiebungen, die jedoch wahrscheinlich auf die Schwangerschaft zurückzuführen sind. Ebenso wie zwischen Bilirubinspiegel und Galaktoseprobe fehlte bei der akuten Hepatitis eine feste Beziehung zwischen der Galaktoseprobe und den anderen Proben sowie den anderen Proben untereinander. Selbst die Eiweißlabilitätsproben fielen beim gleichen Patienten oft ganz verschieden aus. Man kann also auch in unserer Untersuchungsreihe wieder feststellen, daß mit der Schwere der Erkrankung zwar in der Regel immer mehr Proben pathologisch werden, daß aber keine Probe ein sicheres Maß für die Schwere der Erkrankung gibt.

Von den 3 anikterisch verlaufenen Hepatitiden zeigten 2 außer einer Lebervergrößerung keine pathologischen Veränderungen, bei der dritten lagen starke Verschiebungen im Eiweißstoffwechsel sowie eine gestörte Farbstoffausscheidung vor. Die maximale Galaktoseausscheidung im 2-Stunden-Harn betrug

ABBILDUNG II

Das Verhalten der einzelnen Kriterien der modifizierten Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler bei verschiedenen Erkrankungen der Leber und der Gallenwege

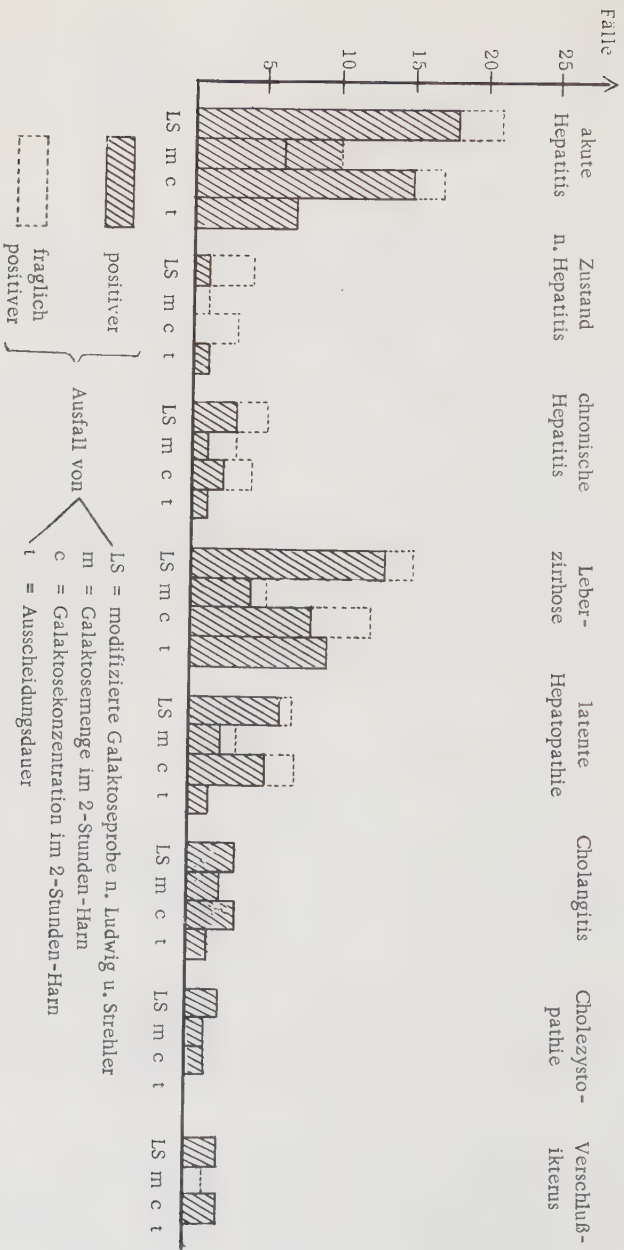


ABBILDUNG III a

Beziehung zwischen Bilirubin i. S. und Galaktosemenge im 2-Stunden-Harn

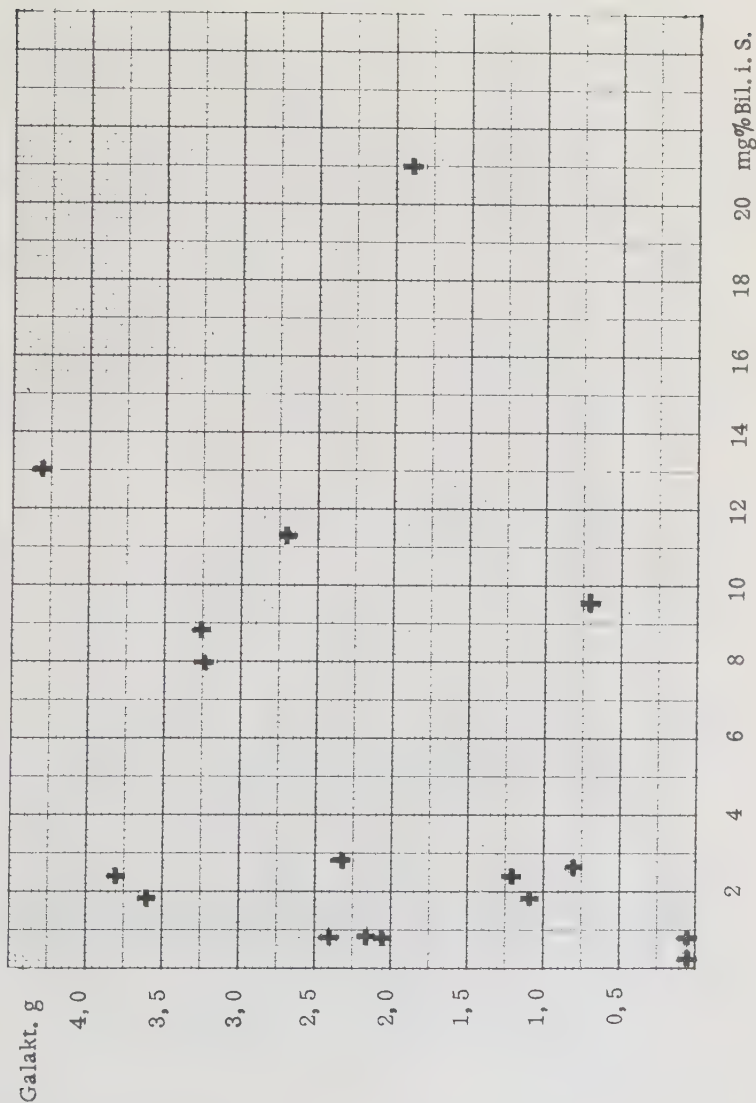
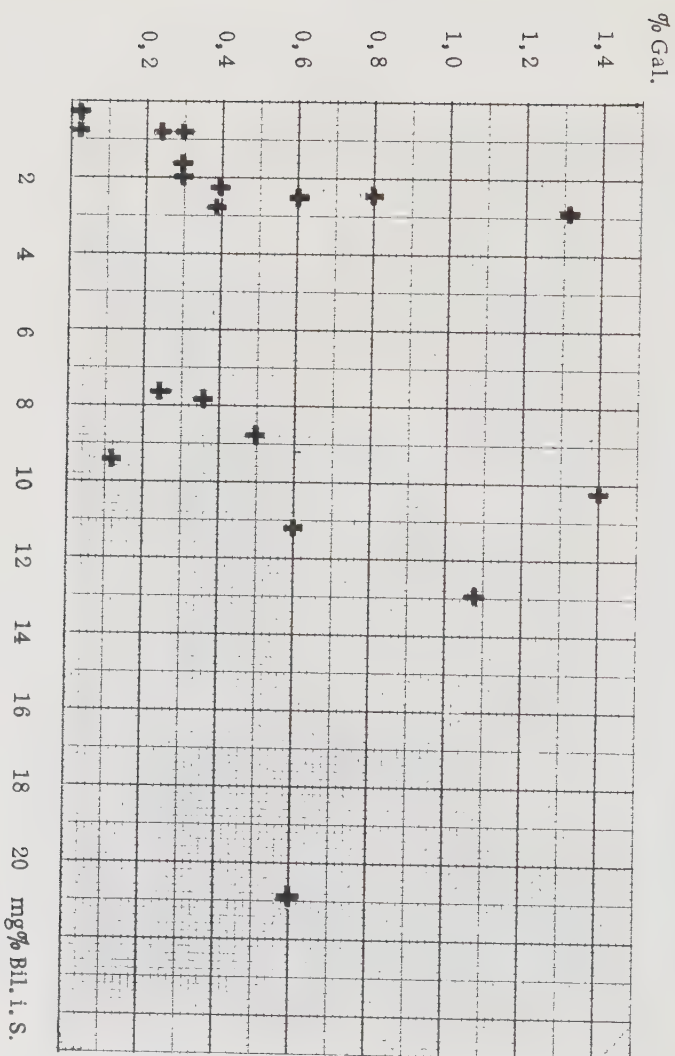


ABBILDUNG III b

Beziehung zwischen Bilirubin i. S. und Galaktosekonzentration im 2-Stunden-Harn



0,96 g, die maximale Konzentration 0,12%.

Die 10 Patienten, die wir in einer Zeitspanne von 1 Monat bis 3 Jahren nach Abklingen einer Hepatitis nachuntersuchten, waren zum Teil beschwerdefrei und wiesen keinen pathologischen Palpationsbefund mehr auf, während ein anderer Teil über leichte Schmerzen im Oberbauch klagte oder eine Lebervergrößerung hatte. Von den Funktionsproben fiel wenigstens eine, meist aber mehrere positiv aus. Am häufigsten und am stärksten pathologisch war in Übereinstimmung mit der Literatur die Thymoltrübungsreaktion. Es folgten Azorubin- und Hippursäuretest. Bei der Galaktoseprobe lag dreimal die Konzentration und einmal auch die Menge der Galaktose in der 2-Stunden-Portion in dem von Strehler als fraglich positiv bezeichneten Bereich, einmal beobachteten wir in der 3-Stunden-Portion noch eine geringe Galaktosemenge. Auch bei diesen Patienten fehlte eine feste Beziehung zwischen subjektiven Beschwerden, Palpationsbefund und Leberfunktionsproben. Die meisten Veränderungen fanden sich jedoch bei dem Patienten, dessen Hepatitis erst einen Monat zurücklag.

Bei der chronischen Hepatitis ist selbst bei Einbeziehung der fraglich positiven Ausfälle die Galaktoseprobe nur in etwa 2/5 der Fälle pathologisch. Hier ist besonders die Thymoltrübungsreaktion mit etwa doppelt soviel positiven Ausfällen überlegen. Fast ebenso empfindlich scheint die Azorubinprobe zu reagieren und auch der Cholestonontest fiel im Verhältnis häufiger positiv aus.

Ähnliche Ergebnisse wie bei der chronischen Hepatitis sahen wir bei den latenten Hepatopathien. In dieser Gruppe sind wahrscheinlich zum großen Teil nicht geklärte chronische Hepatitiden enthalten, daneben vielleicht noch anikterische, subakute Hepatitiden und Hepatosen.

Von den 3 Kriterien der Galaktoseprobe zeigte bei der chronischen Hepatitis und der latenten Hepatopathie weitaus am häufigsten die Konzentration im 2-Stunden-Harn Abweichungen von der Norm, seltener die ausgeschiedene Menge. Die Ausscheidungsdauer war meist normal. Damit taucht die Frage auf, ob eine solche Galaktoseprobe, die nur durch die Konzentration positiv wird, überhaupt eine Galaktosestoffwechselstörung anzeigt. Sicher wird man die Fälle, bei denen nur die Konzentration im fraglichen Bereich oder auch wenig über 0,25% liegt, nicht als Galaktosestoffwechselstörung ansehen können. Dagegen habe ich den Eindruck, daß man eine starke Erhöhung der Konzentration pathologisch werten kann, ohne die Spezifität der Galakto-

seprobe als Leberfunktionsprobe zu gefährden. Da bei einer Galaktoseausscheidung über 2 g in allen unseren Fällen auch die Konzentration meist deutlich erhöht war, kann meiner Meinung nach auch eine Ausscheidungsmenge zwischen 2 - 2,5 g als sicher pathologisch gelten. Eine Galaktoseausscheidung im 3-Stunden-Harn kann in fraglichen Fällen eine Galaktosetoleranzminderung bestätigen, so z.B. in einem Fall von latenter Hepatopathie, in dem eine erhöhte Konzentration in der 2-Stunden-Portion zunächst nur auf eine Wasserstoffwechselstörung (Wasserausscheidung nur ungefähr 100 ccm) hinzudeuten schien. Unter diesen Gesichtspunkten haben von unseren 11 chronischen Hepatitiden nur 4 und von den 18 latenten Hepatopathien lediglich 7 zu einem positiven Ausfall der modifizierten Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler geführt. Damit wäre sie nach unseren Erfahrungen bei der chronischen Hepatitis und bei der latenten Hepatopathie unter die weniger empfindlichen Leberfunktionsproben einzuordnen. Immerhin war sie in einem unserer Fälle mit laparoskopisch gesicherter chronischer Hepatitis als einzige Probe pathologisch, in einigen anderen Fällen als einzige neben den weniger spezifischen Eiweiß-Reaktionen. Ihre Anwendung in Fällen mit fraglichem Leberschaden scheint daher doch, zumal bei der einfachen Methodik, eine gewisse Berechtigung zu haben, wenn auch Thymol- und Azorubintest und auch Choleston- und Hippursäuretest mehr Erfolg versprechen.

Bei der Leberzirrhose ist, wie in der Literatur angegeben, besonders die Ausscheidungsdauer häufig verlängert und daneben die Konzentration in der 2-Stunden-Portion erhöht. Eine Proportionalität zwischen dem Grad der Galaktosetoleranzminderung und der Schwere der Krankheit wurde vermißt. Die maximale Ausscheidung von 5,1 g und 2,4% im 2-Stunden-Harn fanden wir in einem Fall kompensierter Leberzirrhose, in der außer der Galaktoseprobe lediglich die hier nicht aufgeführte Testazidprobe leicht pathologisch war. Fälle von dekomensierter Leberzirrhose fielen zwar meist durch den Galaktosegehalt der 3-Stunden-Portion positiv aus, aber nur einmal war auch die Konzentration in der 2-Stunden-Portion deutlich erhöht und die ausgeschiedene Menge lag nur einmal über 1 g. So war trotz des hohen Maximums der Mittelwert für die nach 2 Stunden ausgeschiedene Galaktosemenge nur 1,65 g und für die Konzentration 0,63%. Auch die übrigen Funktionsproben zeigten starke, dem Befund nicht entsprechende Schwankungen. Eine Übereinstimmung mit dem Grad der zirrhotischen Leberschädigung wies am ehesten noch die Takata-Reaktion auf, die in dekomensierten Fällen am stärksten positiv war.

Unsere 4 Fälle von laparoskopisch gesicherter Fettleber führten im Gegensatz zur Literatur alle zu ein oder 2 leicht positiven Funktionsproben, die Galaktoseprobe war einmal deutlich positiv.

Bei den 3 Metastasenlebern fiel die Galaktoseprobe zweimal pathologisch aus, die anderen Tests verhielten sich wechselnd, während wir bei Stauungslebern keine Funktionsstörungen fanden.

Bei Erkrankungen der Gallenblase ebenso wie bei Cholangitis zeigten alle Proben gelegentlich positive Ausfälle, ohne daß sich bei der kleinen Zahl von Untersuchten ein sicherer Unterschied zwischen den einzelnen Tests feststellen ließ. Bei den beiden Patienten mit Verschlußikterus war besonders die Galaktoseprobe deutlich positiv.

Von den beiden Gastritiden zeigte die eine einen schwach positiven Thymoltest und Azorubintest und eine stark positive Testazidprobe. Da gleichzeitig eine leichte Lebervergrößerung vorlag, bestand bei dem Patienten wahrscheinlich ein latenter Leberschaden.

Insgesamt zeigt also die Thymoltrübungsreaktion von den hier angewandten Funktionsproben die höchste Zahl positiver Ergebnisse bei allen Erkrankungen der Leber, aber auch bei Cholezystopathien. Die modifizierte Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler steht ihr kaum nach bei Hepatitis, Leberzirrhose und den Erkrankungen der galleableitenden Wege. Dagegen ist sie deutlich weniger empfindlich bei anikterischen und chronischen Hepatitiden und anderen latenten Leberschäden. Zur Bestätigung von fraglichen Leberschäden bei positivem Ausfall einer weniger spezifischen Eiweißlabilitätsprobe scheint nach unseren Untersuchungen die Azorubinprobe besser geeignet zu sein. Sie müßte allerdings noch an Hand eines größeren Zahlenmaterials überprüft werden. Die beste Farbstoffausscheidungsprobe ist nach neueren Erfahrungen allerdings wohl die Bromsulphaleinprobe. Bei den sehr wechselnden Funktionsstörungen, wie wir sie bei den latent verlaufenden Leberkrankheiten sehen, wird man aber auch die technisch einfache Galaktoseprobe mit gewissem Erfolg verwenden können, da sie ja wieder eine andere Funktion der Leber prüft. Zur Auswertung sollte man meines Erachtens alle 3 Kriterien der Modifikation nach Ludwig und Strehler heranziehen. Der Hauptwert kommt dabei der im 2-Stunden-Harn ausgeschiedenen Galaktosemenge und der Ausscheidungsdauer zu. Eine Erhöhung der Konzentration sollte nur dann positiv gewertet werden, wenn sie deutlich über 0,25% liegt und die ausge-

schiedene Menge wenigstens 1 g beträgt. Darüber hinaus scheint es mir nach unseren Untersuchungen gerechtfertigt, einen sicher positiven Ausfall bereits bei einer Galaktoseausscheidung zwischen 2 und 2,5 g anzunehmen.

Der Leberfunktionsdiagnostik sind jedoch auch bei sorgfältigster Durchführung Grenzen gesetzt. In unklaren Fällen bleibt daher die letzte Entscheidung schließlich der Laparoskopie und der Leberpunktion vorbehalten. Freilich wird man zuvor alle Möglichkeiten der Klinik und des Labors ausnutzen, um dem Patienten diesen Eingriff, der eventuell noch mit der Verlegung in eine größere Klinik verbunden ist, zu ersparen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen der physiologischen Grundlagen der Galaktoseprobe liefern den Beweis für die Annahme, daß die Galaktose vorwiegend in der Leber verwertet wird, erstens durch Tierversuche mit Eck'scher Fistel bzw. Hepatektomie, zweitens durch das ausschließliche Vorhandensein des für die Umwandlung in Glucose oder Glykogen notwendigen Fermentes Galaktokinase in der Leber und drittens durch Untersuchungen mit Galaktose-1-C₁₄. Die extrahepatischen Gewebe nehmen Galaktose bis zur Herstellung eines Gleichgewichts mit dem Blut auf. Das Absinken der Galaktose im Gewebe erfolgt durch Abtransport, wenn der Blutspiegel infolge des Abbaus von Galaktose in der Leber bzw. der Ausscheidung durch die Niere absinkt. Eine direkte Oxydation im Gewebe ohne den Umweg über Glucose erscheint zwar möglich, ist aber nicht erwiesen und spielt sicher keine große Rolle. Eine Herabsetzung des Sympathikotonus scheint eine vermehrte Galaktoseretention in der Leber zu bewirken. Adrenalin, Cortison und Insulin in größeren Dosen können zwar den Galaktosestoffwechsel beeinflussen, unter den üblichen Versuchsbedingungen sind sie jedoch wohl kaum von Bedeutung. Bei Thyreotoxikose ist die Galaktosurie nach peroraler Galaktosegabe erhöht, erstens durch beschleunigte Resorption, zweitens durch thyreotoxische Leberschädigung. Die Resorption der Galaktose erfolgt durch Phosphorylierung in der Darmschleimhaut. Die Resorptionsbedingungen sind im Vergleich zu anderen Hexosen sehr günstig. Mögliche Fehlerquellen bilden individuelle Schwankungen der Resorptionsleistung, Störung der Magenmotilität sowie Erkrankungen des Magen-Darmtrakts. In der Niere wird die Galaktose durch die Filtration in den Glomerula ausgeschieden und in den Tubuli wahrscheinlich in geringem Maße rückresorbiert. Einflüsse auf die Galaktoseausscheidung entstehen durch individuelle Schwankungen der Nierentätigkeit beim Gesunden und besonders durch Nierenerkrankungen, aber auch durch ein extrarenales (z.B. hepatorenales) Nierensyndrom. Die Toleranz für peroral zugeführte Galaktose wird verbessert durch gleichzeitige Zufuhr von Glucose, Fructose, polysacchariden und glucoplastischen Aminosäuren. Durch gleichzeitige Alkoholzufuhr wird der Galaktosestoffwechsel herabgesetzt. Chronischer Alkoholismus vermindert die Galaktosetoleranz entsprechend dem Leberschaden. Histamin hat anscheinend ebenfalls einen gewissen, jedoch schwankenden Einfluß auf die Galaktoseprobe.

In einem geschichtlichen Überblick wird die Entwicklung der peroralen Galaktoseprobe seit der Einführung durch Bauer dargestellt. Den Schlußstein die-

ser Entwicklung, die zu einer immer größeren Empfindlichkeit der Probe führte, stellt die Modifikation nach Ludwig und Strehler dar, in der alle wesentlichen bisher vorgeschlagenen Änderungen, wie die Verabreichung von 40 g Galaktose in 1 l Flüssigkeit und die Bestimmung der Ausscheidungsdauer und der Galaktosekonzentration im Urin, als neue Kriterien für die Bewertung der Galaktoseprobe zusammengefaßt wurden. Die parallele Entwicklung der intravenösen Galaktoseprobe mit Bestimmung der Galaktosämie scheint auf den ersten Blick durch die Ausschaltung von Resorption und Nierentätigkeit weniger Fehlerquellen aufzuweisen. Eine genauere Betrachtung lehrt jedoch, daß auch der Galaktosespiegel des Blutes durch die extrahepatischen Gewebe und die Niere beeinflusst wird, während durch die intravenöse Verabreichung der Galaktose die Leber aus dem Hauptschluß in den Nebenschluß des Galaktosestroms verlegt wird, so daß auch diese Modifikation nicht frei von Nachteilen ist.

Die modifizierte Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler wird in der Literatur im allgemeinen sehr günstig beurteilt als Hilfsmittel in der Diagnostik der akuten Hepatitis, der Leberzirrhose und vor allem zur Erfassung von latenten Lebererkrankungen, bei denen in 50 - 60% positive Ausfälle beobachtet wurden. Sie soll auch einen gewissen Wert haben zur Bestimmung der Ausheilung einer akuten Hepatitis und zur Beurteilung der Schwere einer Hepatitis sowie einer sekundären Leberschädigung bei Erkrankung der ableitenden Gallenwege.

An der Medizinischen Universitätsklinik Mainz wurde die modifizierte Galaktoseprobe nach Ludwig und Strehler an 122 Patienten geprüft. Als Vergleich dienten Gallenfarbstoffproben in Blut und Urin, Takata-, Thymol-, Cholestonon- und Zinksulfattest sowie i. v. Hippursäure- und Azorubinprobe. Bei der Auswertung der Ergebnisse hielten wir an der Bewertung der 3 von Ludwig und Strehler angegebenen Kriterien fest. Der Hauptwert kommt dabei meines Erachtens der Bestimmung der Galaktosemenge im 2-Stunden-Harn und der Ausscheidungsdauer zu. Die Galaktosekonzentration im 2-Stunden-Harn ist ein wenig spezifisches Kriterium, da sie vorwiegend vom Wasserhaushalt bestimmt wird. Trotzdem haben wir nach unseren Versuchen den Eindruck, daß die Probe durch die Bewertung der Galaktosekonzentration noch an Empfindlichkeit gewinnt, ohne allzuviel an Spezifität einzubüßen, wenn man die Konzentration nur bei Werten, die deutlich über 0,25% liegen, als positiv ansieht. Dagegen dürfen bei der Ausscheidungsmenge meines Erachtens bereits Werte zwischen 2 und 2,5 g als sicher positiv angesprochen wer-

den. Unter Anlegung dieses Maßstabes fiel die modifizierte Galaktoseprobe bei 26 akuten Hepatitiden 20 mal positiv aus. Eine Beziehung zur Höhe des Serumbilirubins bestand nicht. Bei 3 anikterischen Hepatitiden war die Galaktoseprobe negativ. Von 11 chronischen Hepatitiden zeigten 4, von 19 Leberzirrhosen 13 und von 18 ätiologisch unklaren latenten Leberschädigungen 7 einen sicher positiven Ausfall. Die in der Literatur angegebenen hohen Prozentsätze wurden von uns in keinem Fall erreicht. Trotzdem zählte die Galaktoseprobe auch bei uns bei akuter Hepatitis und Leberzirrhose zu den empfindlichsten Tests, während bei mehr latenten Lebererkrankungen Thymol- und Azorubintest etwa doppelt so häufig positiv reagierten. Bezüglich des Thymoltests ist allerdings zu berücksichtigen, daß er als Serumlabilitätsprobe nicht leberspezifisch ist. Bei chronischer Hepatitis war die Galaktoseprobe jedoch einmal als einzige und einmal als einzige spezifische Leberfunktionsprobe positiv, so daß ihre Anwendung auch hier eine gewisse Berechtigung hat. Bei Cholangitis und Cholezystopathie fiel die Galaktoseprobe ebenso wie alle anderen Proben in einigen Fällen positiv aus. Stark positiv war sie in 2 Fällen von Verschlußikterus. Bei Fettleber, Metastasenleber, Cirrhose cardiaque und Gastritis erlaubt die kleine Zahl von Patienten keine allgemeinen Schlüsse. Die Beurteilung der Schwere der Leberschädigung war mit der Galaktoseprobe allein in unseren Fällen nicht möglich, ebenso wenig mit einer anderen Funktionsprobe allein. Nur die Gesamtzahl positiver Ausfälle im Leberfunktionspektrum gab einen gewissen Anhaltspunkt für die Schwere der Erkrankung. Ob die Galaktoseprobe zur Bestimmung der Ausheilung einer akuten Hepatitis beitragen kann, läßt sich nach unseren Untersuchungen nicht beurteilen, da wir bei einem Patienten meist nur einmal die Galaktoseprobe durchführten.

Nach unseren Untersuchungen stellt die Galaktoseprobe ein wertvolles Glied im Leberfunktionsspektrum dar, wenn wir auch die Ansicht mehrerer Autoren, daß sie von allen Leberfunktionsproben die empfindlichste und zuverlässigste sei, nicht bestätigen konnten.

LITERATUR

- Adler, A.: Klin. Wschr. 1923, 1980
- Adlersberg, D.: Klin. Wschr. 1934, 393
- Albot, G., R. Dupuy, J. Herman und M. Corteville:
Semaine Hôp. 1954, 2533
- Alslev, J. : Klin. Wschr. 1952, 406
- Alslev, J. : Zeitschr. ges. exp. Med. 121, 1933, 1
- Althausen, T.L.: zit.n. Meranze, Likoff und Schneeberg 1942
- Althausen, T.L., S.C. Lockhard und M.H. Soley 1940:
zit.n. Meranze, Likoff und Schneeberg 1942
- Ask-Upmark, E.: Acta med. scand. 103, 1940, 280
- Axenfeld, H. und W. Nonnenbruch:
Münch. med. Wschr. 1951, 765, 919 und 973
- Banks, B. M., P. H. Sprague und A. M. Snell:
J. Amer. Med. Assoc. 100, 1933, 1987
- Barnes, C. G. und E. J. King 1943:
zit.n. Sherlock 1946
- Basset, A. M., T. L. Althausen und G. Coltrin:
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 45, 1940, 405
- Bauer, R. : Wien. med. Wschr. 56, 1906, 20 und 2537
- Bauer, R. : Wien. klin. Wschr. 43, 1930, 90
- Bauer, R. : Wien. klin. Wschr. 45, 1932, 1577
- Bauer, R. : Wien. klin. Wschr. 46, 1933, 1453
- Bauer, R. und O. Wozasek:
Wien. Arch. inn. Med. 15, 1928, 287
- Bauer, R. und O. Wozasek:
Wien. klin. Wschr. 43, 1930, 1337
- Bauer, R. und O. Wozasek:
Wien. klin. Wschr. 47, 1934, 995

- Baur, H. : Helvet. Med. Acta 17, 1950, 316
- Becher, E. : Blut- und Harndiagnostik
3. Auflage, Gustav Fischer, Jena 1941
- Beckmann, K. : in Handbuch der inneren Medizin
4. Auflage, Springer Verlag 1953, 3. Band, 2. Teil
- Benda, L. und H. Ellegast :
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 141, 45
- Benda, L. und E. Rissel :
Wien. klin. Wschr. 62, 1950, 397
- Benda, L., E. Rissel und N. Stefenelli :
Wien. Zeitschr. Inn. Med. 34, 1953, 443
- Benda, L., E. Rissel und N. Stefenelli :
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 155, 307
- Bensley, E. H. : Canad. Med. Assoc. J. 33, 1935, 360
- Berk, J. E. und H. Shay :
J. Amer. Med. Assoc. 148, 1952, 109
- Bertrand 1906 : zit. n. Rowe und Chandler
- Blöch, J. : Klin. Wschr. 8, 1929, 1707
- Blöch, J. 1930 : zit. n. Lauchenauer
- Blöch, J. und M. Weisz :
Zeitschr. f. klin. Med. 111, 1929, 71
- Blöch, J. und M. Weisz :
Zeitschr. ges. exp. Med. 69, 1930, 453
- Bodansky, A. : J. of Biol. Chem. 56, 1923, 387
- Bode, O. : Dtsch. Arch. f. klin. Med. 170, 1931, 165
- Bollman, J. L. und F. C. Mann :
Annals Int. Med. 5, 1931/32, 699
- Bollman, J. L. und F. C. Mann 1934 :
zit. n. Deuel
- Bollman, J. L., F. C. Mann und M. H. Power :
Amer. J. Physiol. 111, 1935, 483

- Boström, H. und S. Gardell:
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 136, 231
- Bour, H. :
Rev. Path. comp. et Hyg. gén. 50, 1950, 8
- Brinie, J. H. :
Endocrinology 52, 1953, 33
- Büchler, P. :
Arch. Psychiatr. 81, 1927, 280
- Budak, M. :
Wien. Arch. inn. Med. 23, 1933, 379
- Cachera, R., F. Darnis und J. Lubetzki:
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 151, 48
- Caputto, R., L. F. Leloir, R. E. Trucco, C. E. Cardini und
A. C. Paladini: J. of Biol. Chem. 179, 1949, 497
- Caputto, R., L. F. Leloir, C. E. Cardini und A. C. Paladini:
J. of Biol. Chem. 184, 1950, 333
- Carpenter, T. M. und R. C. Lee:
Amer. J. Physiol. 102, 1932, 635
- Chiray, M., G. Albot und J. Dieryck:
La Presse Méd. 46, 1, 1938, 169
- Chiray, M., H. Maschas und J. Germond:
La Presse Méd. 62-63, 1940, 665
- Colcher, H., A. J. Patek Jr. und F. E. Kendall:
J. Clin. Investigation 25, 1946, 768
- Cohnheim und Lichtheim 1877:
zit. n. Schönberg
- Cori, C. F. :
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 23, 1925/26, 290 und 459
- Cori, G. T. und Cori, C. F. :
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 23, 1925/26, 461
- Cori, C. F. und Cori, G. T. :
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 25, 1927/28, 402 und 406
- Cori, C. F. und Cori, G. T. :
Annual Rev. of Biochem. III, 1934, 151
- Cori, C. F. und H. L. Goltz:
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 23, 1925/26, 122 und 124

- Corley, R. C. : J. of Biol. Chem. 74, 1927, 1, 19
- Crecelius, W. : Zeitschr. ärztl. Fortbildung 49, 1955, 378
- Cugudda, E. und S. Agnisetta :
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 150, 142
- Deuel, H. J. : Physiol. Rev. 16, 1936, 173
- Deuel, H. J. und J. Sandiford :
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 23, 1925/26, 85
- Deutsch, E. und H. Ellegast :
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 168, 59
- Dicker, S. E. und A. L. Greenbaum :
J. of Physiol. 126, 1954, 116
- Donath und Erbsbacher :
zit.n. Peluffo und Bellotti 1949
- Draudt, L. 1913: zit.n. Shay, Schloss und Bell
- Eberhard, H. : Ärztl. Wschr. 7, 1952, 849
- Emslie, A. R. G. und K. M. Henry :
Biochem. J. 27, 1933 I, 705
- Eppinger, H. 1937 :
zit.n. von Uexküll 1940
- Epstein, F. H., G. T. Lesser, E. Y. Berger :
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 137, 92
- Eymer, K. P. : Med. Mschr. 3, 1949, 888
- Faltischek 1935: zit.n. Rein
- Faust, C., H. Gros, E. J. Kirnberger und A. Bisser :
Dtsch. med. Wschr. 78, 1953, 1739
- Fiessinger, N., J. Dieryck und F. Thiébaud :
Compt. rend. Soc. Biol. 107, 1931, 789
- Fiessinger, N. und A. Schrumpf :
Compt. rend. Soc. Biol. 109, 1932, 289

- Fiessinger, N., F. Thiébaud und J. Dieryck :
Compt. rend. Soc. Biol. 107, 1931, 791
- Fiessinger, N. 1932 :
zit.n. Bour
- Fischler 1913 : zit.n. Strauss
- Folin, O. und H. Berglund :
J. of Biol. Chem. 51, 1922, 273
- Frey, U. : Schweiz. med. Wschr. 79, 1949, 492
- Frey, W. 1911 : zit.n. Hirose
- Fuss, H. : Die Medizinische 1957, 609
- Gamp, A., H. Gros, E. J. Kirnberger und A. Bopp :
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 163, 313
- Giansiracusa, J. E. und T. L. Althausen :
J. Amer. Med. Assoc. 134, 1947, 589
- Giraud, G., A. Lévy und H. Latour :
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 160, 71
- Gneiting, W. : Klin. Wschr. 12, 1933 II, 1807
- Goldblatt, M. W. 1925 :
zit.n. Deuel
- Grafe und Meythaler 1928 :
zit.n. Deuel
- Grant 1935 : zit.n. Kosterlitz
- Gray, CH. H. : Quart. J. Med. N. S. 19, 1950, 263
- Greene, C. H. : Arch. of Intern. Med. 86, 1950, 743
- Greenman, L., J. S. Tipping und J. D. Rosenbaum :
Amer. J. Med. Sci. 217, 1949, 644
- Gros, H. (a) : Münch. med. Wschr. 93, 1951, 375 und 429
- Gros, H. (b) : Med. Mschr. 5, 1951, 236
- Grühn, F. : Ärztl. Forschg. VII, 1953, 511

- Hamm, H. in Kűchmeister:
Klinische Funktionsdiagnostik, Georg Thieme, Stuttgart, 1956
- Hand, G. und G. P. Albus:
Z. inn. Med. 7, 1952, 661
- Hanger, F. M. : Amer. J. Med. 16, 1954, 565
- Harding und Grant 1932/33:
zit. n. Deuel
- Harding und Nostrand 1929/30:
zit. n. Schildknecht
- Harnack, G. A. von: Zeitschr. Kinderheilk. 70, 1951, 10
- Hartmann, A. F., E. Grunwaldt und D. H. James:
J. of Pediatr. 43, 1953, 1
- Hartmann, A. F., E. E. Mc Coy, P. A. Swarm und D. J. Nakasato:
J. of Pediatr. 44, 1954, 499
- Hartmann, F. : Zeitschr. f. klin. Med. 147, 1951, 443
- Hein-Sekula, M. und H. Siedek:
Wien. klin. Wschr. 65, 1953, 572
- Henning, N. in Dennig:
Lehrbuch der inneren Medizin, 4. Auflage, Georg Thieme, Stuttgart 1957
- Hetényi, S. und J. Pogany:
Klin. Wschr. 1928, 404
- Hewitt, J. A. : Biochem. J. 18, 1924, 161
- Hirose, M. : Dtsch. med. Wschr. 38, 1912, 1414
- Hirschhorn, S., L. Pollak und A. Selinger:
Wien. klin. Wschr. 41, 1928, 1678
- Hirschhorn, S., L. Pollak und A. Selinger:
Wien. klin. Wschr. 43, 1930, 390
- Hochheim, W. und B. Misske:
Dtsch. Arch. f. klin. Med. 172, 1932, 511

- Hoeden, R. van der, A. u. R. Delcourt, R. Bernard :
Acta Clin. Belg. 9, 1954, 8
- Hoff, F. :
Klinische Physiologie und Pathologie
5. Auflage, Georg Thieme, Stuttgart 1957
- Isaac und Adler 1921: zit.n. Meythaler und Gerstenberg.
- Ivy, A. C. und J. A. Roth :
Gastroenterology 1, 1943, 655
- Jacoby, H. :
Dtsch. med. Wschr. 1927, 232
- Jahn, D. :
Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. 41, 1944, 17
- Jankelson, I. R. und H. H. Lerner :
Amer. J. Digest. Dis. a. Nutrit. 1, 1934, 310
- Jezler, A. :
Zeitschr. f. klin. Med. 111, 1929, 48
- Jorke, D. :
Ärztl. Forschg. 9, 1955 I, 417
- Kahler, H. und K. Machold :
Wien. klin. Wschr. 35, 1922, 414
- Kalk, H. :
zit.n. Gros 1951 b
- Kalk, H. und E. Wildhirt :
Med. Klin. 1951, 585
- Keller, P. :
Ärztl. Wschr. 9, 1954, 688
- King, E. J. und R. S. Aitken :
Lancet 1940 II N. S., 543
- Kipping, H. und D. Krettek :
Ärztl. Wschr. 8, 1953, 228
- Knorre, G. von :
Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. 48, 1954, 30
- Koehler und Hill 1940 :
zit.n. Schildknecht
- Kosterlitz, H. W. : Biochem. J. 37, 1943, 318
- Kosterlitz und Wedler :
zit.n. Cori und Cori 1934

- Krönicke, G. : Zeitschr.f.klin.Med. 137, 1940, 478
- Küchmeister, H. : Dtsch. Arch.f.klin.Med. 194, 1949, 185
- Küchmeister, H. : Ärztl.Forschg. 4, 1950, 361
- Küchmeister, H. : Klinische Funktionsdiagnostik,
Georg Thieme, Stuttgart 1956
- Labbé, M. und F. Nepveux :
Bull. Soc.méd.Hôp. Paris 1933, 374
- Labby, D. H. und C. L. Hoagland :
zit.n. Welin
- Laine, V., T. Holopainen und H. M. Koskinen :
Acta rheumat.scand. 1, 1955, 184
- László, J. und M. Gaál 1952 :
zit.n. Siegler und Faludi
- Laszt, L. : Biochem. Zeitschr. 276, 1935, 44
- Lauchenauer, C. : Gastroenterologia 75, 1949/50, 193
- Leibetseder, F. und R. Günther :
Wien.klin. Wschr. 65, 1953, 689
- Leonard, P. : Kongr. Zbl.ges.inn.Med. 153, 54
- Levine, R., M. S. Goldstein, B. Huddleston und S. P. Klein :
Amer.J.Physiol. 163, 1950, 70
- Lichtman, S. S. : Diseases of the Liver, Gallbladder and Bile Ducts
Lea & Febiger, Philadelphia 1949, 274 und 447
- Lichtman, S. S. : Amer.Digest. Dis.a.Nutrit. 21, 1954, 108
- Ludwig, H. : Zeitschr.f.klin.Med. 141, 1942, 758
- Mac Kay, E. M. und H. C. Bergman 1933 :
zit.n. Cori und Cori 1934
- Mac Lagan, N. F. : zit.n. Meranze, Likoff und Schneeberg
- Maddok, S. J., H. C. Trimble und B. W. Carey Jr. :
zit.n. Cori und Cori 1934

- Magee und Reid 1931:
zit.n. Verzar
- Maier, C. : Schweiz.med.Wschr. 1955, 77
- Maliwa, E. : Med.Klinik 1914, 762
- Mann, F. C. und T. B. Magath :
Ergebn. der Physiol. 23, 1924/25, 212
- Martin, O. : Zeitschr.ges.inn.Med. 3, 1948, 452
- Mateer, J. G., C. G. Baltz, H. H. Steele, St. W. Brouwer,
J. R. Colvert :
J. Amer. Med. Assoc. 133, 1947, 909
- Mathé, G. und J. Altman :
La Presse Méd. 62, 1953, 983
- Mathé, G. und J. Lissac :
Kongr. Zbl.ges.inn.Med. 167, 156
- Meier, M. S. : Zeitschr.f.klin.Med. 137, 1940, 438
- Meranze, D. R., W. B. Likoff und N. G. Schneeberg :
Amer.J.Clin.Path. 12, 1942, 261
- Meczner, L. : Wien.Arch.f.inn.Med. 23, 1933, 401
- Meythaler, F. und H. W. Gerstenberg :
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path.u.Pharm.
191, 1939, 505
- Meythaler, F. und E. Kühnlein :
Ärztl.Forschg. 5, 1951, 159
- Miller, G. E. und Ch. E. Townsend :
J.Clin.Invest. 33, 1954, 549
- Moseley, V. und F. W. Chornock :
J.Clin.Invest. 26, 1947, 11
- Moyer, J., H. Sorter, J. Oliver, H. Necheles :
Gastroenterology 1, 1943, 876
- Moyer und Stern: zit.n. Shay, Schloss und Bell

- Müller, W. : Röntgen und Labor. Praxis V, 1952, 17
- Niemeyer, H. und J. Meneghello :
Amer. J. Dis. of Children 80, 1950, 898
- Nonnenbruch, W. : Dtsch. med. Wschr. 1937, 7
- Noorden, C. v. 1910 :
zit. n. Hirose
- Nunes, M. A. : Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 147, 328
- Oettel, H. : Zeitschr. ges. exp. Med. 111, 1943, 613
- Oppenheim, M., A. Essellier und H. Rosemund :
Gastroenterologia 77, 1951, 18
- Osgood, E. E. : J. Amer. Med. Assoc. 134, 1947, 585
- Paget, M. : J. Pharmacie Belg. 7, 1952, 253
- Pari, G. A. und A. Dalle Ore :
La Clin. Med. Ital. 1912 I, 766
- Paris, J. : Rev. intern. d'Hepitol. Tome III, 1953, 37
- Peluffo, G. und R. Bellotti :
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 126, 190
- Pollak, F. : Klin. Wschr. 16, 1937, 1251
- Pollak, L. : Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk. 23, 1923, 337
- Pollak, L. : Wien. klin. Wschr. 45, 1932, 257
- Pollak, L. und G. Fehér 1933 :
zit. n. Lauchenaue
- Pollak, L. und G. Fehér :
Klin. Wschr. 15, 1936, 1282
- Pollak, St. : Wien. Arch. inn. Med. 22, 1932, 317
- Pollitzer, H. : Wien. klin. Wschr. 24, 1911, 1393
- Popper, H. L. und S. Hirschhorn :
Wien. klin. Wschr. 45, 1932, 208
- Popper, H. und F. Schaffner :
Adv. Intern. Med. 4, 1950, 357

- Popper, H. und F. Schaffner:
J. Amer. Med. Assoc. 150, 1952, 1367
- Rafsky, H. A. und B. Newman:
Amer. J. Digest. Dis. a. Nutrit. 10, 1943, 66
- Ravdin, J. S., C. G. Johnston und P. J. Morrison 1933:
zit. n. Cori und Cori 1934
- Raymond und Blanco 1928:
zit. n. Deuel
- Rein, J. :
Gastroenterologia 66, 1941/42, 57
- Reinhold und Karr 1927: zit. n. Deuel
- Reiss und Jehn 1912:
zit. n. Deuel
- Riddel 1951: zit. n. Hand und Albus
- Rissel, E. :
Zeitschr. f. klin. Med. 139, 1941, 375
- Roe, J. H. und G. R. Cowgill:
Amer. J. Physiol. 111, 1935, 530
- Roe, J. H. und A. S. Schwartzman 1932:
zit. n. Deuel
- Roe, J. H. und A. S. Schwartzman:
Amer. J. Med. Sci. 186, 1933, 425
- Roholm, K. und R. Iversen:
zit. n. Schneiderbaur
- Rouillard, J. :
Rev. de Méd. 45, 1928, 5
- Rowe, A. W. und J. Chandler:
Endocrinology 8, 1924, 803
- Sachs 1899: zit. n. Shay, Schloss und Bell
- Sati Eser 1950: zit. n. von Knorre
- Sawada, M. 1933: zit. n. Cori und Cori 1934
- Schaefer, H. :
Leberfunktionsprüfungen
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1951
- Schildknecht, O. : Schweiz. med. Wschr. 80, 1950, 219

- Schirokauer: zit.n. Shay, Schloss und Bell
- Schmidt, K. E. A. : Med.Klin. 1953, 1813
- Schneiderbaur, A. :
 Wien.klin. Wschr. 62, 1950, 132
- Schönberg, W. D. von :
 Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp.Path. und Pharm.
 220, 1953, 338
- Schrumpf, A. : Compt.rend.Soc.Biol. 109, 1932, 105
- Shay, H., E. M. Schloss und M. A. Bell :
 Arch. of Intern.Med. 47, 1931, 391
- Shay, H., E. M. Schloss und J. Rodis :
 Arch. of Intern.Med. 47, 1931, 650
- Sherlock, S. P. V. : J.of Path. and Bact. 58, 1946, 523
- Siede, W. 1951: zit.n. Siegler und Faludi
- Siegler, P. und G. Faludi :
 Zeitschr.ges.inn.Med. 8, 1953, 607
- Sigmund 1942: zit.n. Schneiderbaur
- Singer, K. und L. Wechsler :
 Wien.klin. Wschr. 47, 1934, 77
- Soyka, D. : Kongr.Zbl.ges.inn.Med. 150, 269
- Staub, H. : Schweiz.med. Wschr. 59, 1929, 308
- Staub, H. : Dtsch.med. Wschr. 57, 1931, 2133
- Staub, H. : Helvet.Med.Acta 14, 1947, 615
- Steiger, O. : Korr.Bl. Schweiz. Ärzte 1914, 1057
- Stenstam, T. 1946 :
 zit.n. Welin
- Strauss, H. : Deutsch.med. Wschr. 1913, 1780
- Strehler, E. : Dtsch. Arch.f.klin. Med. 193, 1948, 582, 601, 743
 und 755

- Topper, Y. J. : J. Biol. Chem. 193, 1951, 149
- Trimble, H. C., B. W. Carey und S. J. Maddock 1933:
zit. n. Cori und Cori 1934
- Trucco, R. E., R. Caputto, L. F. Leloir und N. Mittelman:
Arch. of Biochem. 18, 1948, 137
- Tüzükam, P. : Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 155, 304
- Uexküll, Th. von: Zeitschr. f. klin. Med. 138, 1940, 122, 269, 366
und 374
- Uexküll, Th. von: Zeitschr. f. klin. Med. 140, 1942, 261 und 327
- Ucyama, K., J. E. Giansiracusa, T. L. Althausen und H. A. Harper:
Kongr. Zbl. ges. inn. Med. 146, 152
- Verzar, F. : Biochem. Zeitschr. 276, 1937, 17
- Voellmy: zit. n. Baur
- Voegtlin, W. L., W. R. Broz und M. H. Moss:
Gastroenterology 12, 1949, 184
- Voigt, G. : Zeitschr. ges. inn. Med. 7, 1952, 4
- Wagner, F. : Zeitschr. f. klin. Med. 80, 1914, 174
- Welin, G. : Acta med. scand. 38, Suppl. 246, 1950, 260
- Welin, G. : Acta med. scand. 143, Suppl. 268, 1952
- Weltmann, O. : Wien. klin. Wschr. 42, 1929, 8
- Wertheimer, E. 1933:
zit. n. Cori und Cori 1934
- Wierzuchowski 1930:
zit. n. Lauchenaue r
- Wierzuchowski 1931:
zit. n. Deuel
- Wilbrandt, W. und L. Laszt:
Biochem. Zeitschr. 259, 1933, 398
- Wollheim, E. : Dtsch. med. Wschr. 1951, 789

- Woodyatt, R. T., W. D. Sansum, R. M. Wilder:
J. Amer. Med. Assoc. 65, 1915, 2067
- Wörner, H. : Med. Klin. 15, 1919, 1142
- Wörner, H. und E. Reiss:
Dtsch. med. Wschr. 1914, 907
- Zadek, E., A. Tietze, V. Gebert:
Klin. Wschr. 12, 1933, 60
- Zieve, L. und E. Hill:
Gastroenterology 28, 1955

LEBENS LAUF

Am 7. Mai 1931 wurde ich in Mainz geboren als Tochter des Studienrates Dr. rer. pol. Julius Kloster und seiner Ehefrau Hanni, geb. Liedig. Von 1937 bis 1941 besuchte ich die Grundschule in Mainz und trat dann in die Frauenlob-Schule, eine Oberschule für Mädchen, über. Dort bestand ich im Juni 1950 das Abitur und das kleine Latinum. Im Wintersemester 1950/51 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz für das Medizinstudium. Das Physikum legte ich dort im Mai 1953 ab. Während des Wintersemesters 1953/54 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Danach kehrte ich an die Johannes Gutenberg-Universität in Mainz zurück, wo ich im Mai 1956 das Studium mit dem Staatsexamen abschloß.

Vom 1. November 1956 bis 28. Februar 1958 war ich als Medizinalassistentin im St. Vincenz- und Elisabeth-Hospital in Mainz tätig, und zwar 10 Monate in der Inneren Abteilung und 6 Monate in der Gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung. Seit 15. März 1958 arbeite ich in der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Nordstadt in Hannover.

